Aus der Abteilung Innere Medizin IV
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Eggstein
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

BEZIEHUNGEN EINZELNER HbA1-FRAKTIONEN ZU KLINISCHEM ZUSTAND, DIABETISCHER STOFFWECHSELLAGE UND DEN SCHILDDRÜSENHORMONKONZENTRATIONEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

WOLFGANG GRIMMINGER
aus Schwäbisch-Gmünd

1987

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543904_0050

Aus der Abteilung Innere Medizin IV
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Eggstein
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Beziehungen einzelner HbA1-Fraktionen zu klinischem Zustand, diabetischer Stoffwechsellage und den Schilddrüsenhormonkonzentrationen

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
WOLFGANG GRIMMINGER
aus Schwäbisch-Gmünd
1987

Dekan: Professor Dr. J. Dichgans

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. D. Luft
2. Berichterstatter: Frau Professor Dr. R. Rössler

Inhaltsverzeichnis

Seite

1. Einleitung 1
   1.1. HbA1c 2
   1.2. Eigenschaften von HbA1c 5
   1.3. HbA1c und Diabetes mellitus 6
   1.4. Zusammenhang zwischen dem HbA1 und dem Schilddrüsenhormonmetabolismus 8

2. Methodik 10
   2.1. Versuchsplan 10
      2.1.1. Patientenauswahl 10
      2.1.2. Allgemeine Beschreibung des Patientenkollektivs 10
      2.1.3. Bildung von Untergruppen 11
   2.2. Erhebung der Daten 12
      2.2.1. Klinische Befunde 12
      2.2.2. Klinisch-chemische Befunde 13
   2.3. Methodik der klinisch-chemischen Untersuchung 14
      2.3.1. HbA1 14
         2.3.1.1. Material und Reagenzien 14
         2.3.1.2. Bestimmungsprinzip 15
         2.3.1.3. Durchführung 16
            2.3.1.3.1. Bestimmung des gesamten HbA1-Anteils 16
            2.3.1.3.2. Bestimmung des stabilen HbA1-Anteils 17
            2.3.1.3.3. Berechnung des labilen HbA1-Anteils 18
            2.3.1.3.4. Variationskoeffizient 18

2.3.2. Blutglucose 18
2.3.3. Schilddrüsenhormone 19
2.3.4. MODD, MAGE, MBG, M-Wert, Glykämiewert 20
2.4. Auswertung der Daten 21
2.4.1. Datenerhebungsbogen 21
2.4.2. Statistische Methoden 22

3. Ergebnisse 24
3.1. Beziehung zwischen HbA1-Konzentrationen und den Stoffwechselparametern MBG, MAGE, Glykämiewert MODD und M-Wert bei den Gruppen DA, DI und nDI 25
3.1.1. Alter und klinischer Befund 25
3.1.2. Laborchemische Parameter 34
3.1.3. Überprüfung der Abhängigkeit zwischen den Stoffwechselparametern zur Einschätzung der Diabeteseinstellung und den einzelnen HbA1-Fraktionen 51
3.1.3.1. Korrelationen der MBG mit den HbA1-Anteilen 51
3.1.3.2. Korrelationen des Glykämie- bzw. M-Wert mit den HbA1-Anteilen 52
3.1.3.3. Korrelationen des MAGE mit den HbA1-Anteilen 52
3.1.3.4. Korrelationen des MODD mit den HbA1-Anteilen 53
3.2. Verhalten der einzelnen HbA1-Anteile im Verlauf einer Woche unter Berücksichtigung der MBG und des MAGE 56
3.3. Zusammenhänge zwischen stabilem und labilem Anteil des HbA1. Überprüfung der Abhängigkeit der einzelnen HbA1-Anteile bei 1. und 2. Abnahme 58

3.4. Zusammenhänge zwischen den Schilddrüsenparametern und den HbA1-Fraktionen 61

3.4.1. Darstellung der Schilddrüsenhormonkonzentrationen und signifikante Unterschiede 61

3.4.2. Darstellung der Korrelationen zwischen den HbA1-Fraktionen und den Schilddrüsenparametern 62

3.5. Prognostische Bedeutung der HbA1-Werte auf der Intensivstation 65

3.5.1. Ergebnisse der Grupen LDI und TDI 65

3.5.1.1. Klinischer Befund 66

3.5.1.2. führende klinische Diagnose 69

3.5.1.3. Laborchemische Parameter 69

3.5.2. Ergebnisse der Gr. LnDI und TnDI 77

3.5.2.1. Klinischer Befund 78

3.5.2.2. führende klinische Diagnose 79

3.5.2.3. Laborchemische Parameter 79

3.5.3. Veränderungen der verschiedenen HbA1-Anteile innerhalb einer Woche 84

4. Diskussion 86

4.1. Zusammenhang zwischen den Paramtern zur Einschätzung des Glucosestoffwechsels (MAGE, MODD, MBG, M-Wert, Glykämiewert) und den HbA1-Konzentrationen 86

4.1.1. Beziehung zwischen den HbA1-Konzentrationen und der mittleren Blutzuckerhöhe 86

4.1.2. Beziehung zwischen den HbA1-Konzentrationen und den mittleren Blutzuckerschwankungen von Tag zu Tag (MODD) und innerhalb eines Tages (MAGE) 88

4.1.3. Beziehung zwischen M-Wert bzw. Glykämiewert und den HbA1-Fraktionen 89
4.2. Verhalten der einzelnen HbA1-Fraktionen im Verlauf einer Woche unter Berücksichtigung der MBG und des MAGE 89
4.3. Überprüfung der Abhängigkeit der HbA1-Fraktionen der 2. Abnahme von denen der 1. Abnahme 91
4.4. Zusammenhänge zwischen den HbA1-Fraktionen und den Schilddrüsenparametern 93
4.5. Prognostische Bedeutung des HbA1 94

5. Zusammenfassung 97

6. Literaturverzeichnis 99

7. Anhang 113
7.1. Tabellen über die durchgeführten Korrelationen mit exakten Korrelationskoeffizienten 114
7.2. Bildteil 117
7.3. Datenerhebungsbogen 129

Abkürzungsverzeichnis

Abn	=	Abnahme
BG	=	Blutglucose
BG max	=	maximale Blutglucosekonzentration
BG min	=	minimale Blutglucosekonzentration
BZ	=	Blutzucker
DA	=	Diabetiker auf Allgemeinstation
DI	=	Diabetiker auf Intensivstation
DM	=	Diabetes mellitus
EDTA	=	Ethylendiamintetraacetate
FT3	=	Trijodthyronin, freies
FT4	=	Thyroxin, freies
GIT	=	Gastrointestinaltrakt
HbA1	=	Hämoglobin A 1
KHK	=	koronare Herzkrankheit
Lab.	=	labil
LDI	=	überlebende Diabetiker auf Intensivstation
LnDI	=	überlebende Patienten auf Intensivstation ohne Diabetes
Log	=	Logarithmus
m	=	männlich
MAGE	=	mean amplitude of glycemic excursions
MBG	=	mean blood glucose
MBG-s	=	Standardabweichung der mean blood glucose
mod.	=	modifiziert
MODD	=	mean of daily differences
n	=	Anzahl

nDI	=	Patienten ohne Diabetes auf Intensivstation
p	=	Irrtumswahrscheinlichkeit
r	=	Korrelationskoeffizient
RT3	=	reversed triiodothyronine
$r_{xy.z}$	=	partieller Korrelationskoeffizient
$s_{\bar{x}}$	=	Standardabweichung der Mittelwerte
s_x	=	Standardabweichung der Einzelwerte
TBG	=	thyroxine binding globuline
TDI	=	gestorbene Diabetiker auf Intensivstation
TnDI	=	gestorbene Patienten auf Intensivstation ohne Diabetes
TSH	=	thyreotrophine stimulating hormone
TT3	=	Trijodthyronin , gesamtes
TT4	=	Thyroxin, gesamtes
VK	=	Variationskoeffizient
w	=	weiblich
$\bar{x}$	=	arithmetischer Mittelwert
ZNS	=	zentrales Nervensystem
'	=	Minute

1. Einleitung

Die Beurteilung der Stoffwechseleinstellung eines Diabetikers über einen längeren Zeitraum hinweg stellt heute immer noch ein großes Problem der Diabetestherapie dar. Dabei wäre es angesichts der bekannten diabetischen Spätkomplikationen, die sich bei längerer Dauer der Erkrankung entwickeln, von größter Bedeutung, ein entsprechendes diagnostisches Verfahren zur Hand zu haben. Der kausale Zusammenhang zwischen der Güte der Diabeteseinstellung und der Entwicklung von Spätkomplikationen wie Retinopathie, Neuropathie, Nephropathie, Mikro- und Makroangiopathie (KHK, Gangrän), konnte bisher noch nicht endgültig nachgewiesen werden. Dies ist aber nicht zuletzt auf das Fehlen einer adäquaten Langzeitüberwachungsmethode zurückzuführen.

Das Ziel der Behandlung des Diabetes mellitus ist die Verhinderung von akuten Stoffwechselkomplikationen (Ketoazidose und Hypoglykämie) sowie von vaskulären Komplikationen. Diese Ziele sind durch eine gute Stoffwechseleinstellung erreichbar.

Die sicherste Methode zur Beurteilung der Qualität der Stoffwechseleinstellung wäre die kontinuierliche Messung des Blutzuckers. Da häufige Blutzuckerbestimmungen in der Praxis nur selten durchführbar sind, muß man sich mit der indirekten Schätzung der Blutglucosekonzentration über die semiquantitative Bestimmung der Uringlucoseausscheidung begnügen.

Die Messung des Blutzuckers bzw. Bestimmung der Uringlucoseausscheidung erlauben aber nur eine Aussage über die augenblickliche Stoffwechsellage des Patienten, da die Halbwertszeit der erfaßten Parameter zu gering ist.

Die Bestimmung des HbA1c-Anteils am gesamten Hämoglobin bietet bessere Voraussetzungen, einen Einblick in die Diabeteseinstellung während des mehrwöchigen Zeitraumes vor der Bestimmung zu erhalten, da die Halbwertszeit des HbA1 wesentlich länger ist als die der bisher erfaßten Parameter.

Der HbA1-Spiegel soll nach neueren Erkenntnissen als Maß für den über mehrere Wochen integrierten Blutzuckerspiegel betrachtet werden können und relativ unbeeinflußt von kurzfristigen Blutzuckerschwankungen sein (72).

Die HbA1-Bestimmung könnte somit eine Methode sein, mit deren Hilfe die Qualität der Stoffwechseleinstellung objektiv bestimmt werden kann.

1.1. HbA1c

Holmquist und Schroeder (41) bewiesen 1966, daß es sich bei HbA1c um ein Kondensationsprodukt aus HbAo ($\alpha_2 \beta_2$) und einem Aldehyd oder einem Ketonkörper darstellt. Die Bindung findet vorzugsweise an den beiden N-terminalen Valinresten der ß-Kette statt.

Bookchin und Gallop (10) vermuteten 1968, daß es sich bei HbA1c um das Kondensationsprodukt aus HbA1 und einer Hexose handelt. Eine genaue Identifizierung der Hexose war ihnen nicht möglich. Der Nachweis der Hexose in Form der Glucose und Mannose gelang Bunn 1975 (12).

Nach ihrer Theorie verläuft die Synthese des HbA1c in 2 Schritten.

Zuerst reagiert das N-terminale Ende der ß-Kette mit der offenen Aldehydform der Glucose und bildet eine Schiff'sche Base. Das Reaktionsprodukt ist zunächst die labile Aldiminform, die erst im zweiten Schritt durch die Amadoriumlagerung zur Ketoaminform stabilisiert wird und dann das eigentliche HbA1c darstellt.

Die Umlagerungsreaktion ist in vivo nicht reversibel, so daß die HbA1-Konzentration im Laufe der Lebenszeit des Erythrocyten von 120 Tagen ansteigt. Somit ist die Konzentration des HbA1c abhängig vom Lebensalter des Erythrocyten (13).

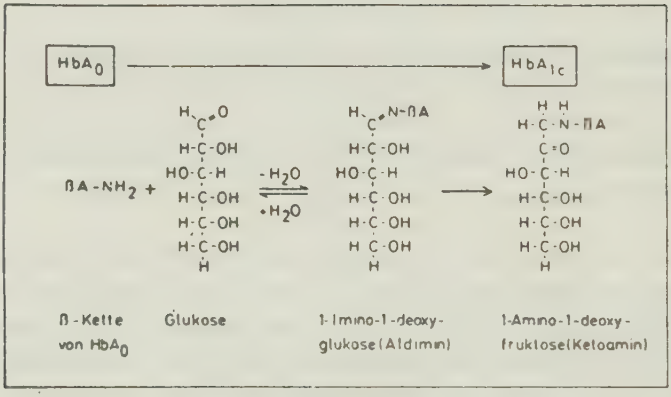


Abb. 1: Darstellung der HbA1c-Synthese von HbAo mit Glukose über die instabile Aldiminform zur stabilen Ketoaminform (mod. nach GONEN and RUBINSTEIN, 1978) (36).

Die Vermutung, daß es sich bei der Bildung von HbA1c um einen extrem langsamen Prozeß ohne enzymatische Katalyse handelt, der über die gesamte Lebensdauer eines Erythrocyten läuft, wird durch eine Reihe weiterer Arbeiten bestätigt (27, 38, 85).

1.2. Eigenschaften von HbA1c

Die Modifikation von HbAo zu HbA1c findet an jener Stelle statt, der eine Bedeutung für die Bindung organischer Phosphate an das Hämoglobinmolekül zukommt.
Durch die Kondensation mit Glucose wird diese Stelle blokkiert. Die Folge ist eine verminderte Affinität des Moleküls zu 2,3-Diphosphoglycerat, das für die O_2-Freisetzung aus oxygeniertem Hämoglobin eine bedeutende Rolle spielt (85).
Dies bewirkt eine erschwerte O_2-Abgabe an die Gewebe (21, 20, 38).
Die Bildung glykosylierter Hämoglobine ist ein Beispiel dafür, wie ein natürlich vorkommendes Protein ohne enzymatische Katalyse sowie in Abhängigkeit von den Konzentrationen der Reaktionspartner verändert wird.
Ähnliche Vorgänge können sich auch an Proteinen, die in Leukozyten (67), Thrombocyten (8), Basalmembranen (6, 83) und Gefäßen vorkommen, beziehungsweise an spezifischen Enzym- und Strukturproteinen abspielen. Möglicherweise sind sie auch an der Entstehung von diabetischen Spätschäden beteiligt (14, 56).
Andere Arbeiten berichten auch über Glykosylierung von Serumproteinen, vor allem von Albumin (19, 23, 24, 46).

1.3. HbA1c und Diabetes mellitus

1968 fand Rahbar (69) heterogene Hämoglobinkomponenten in den Erythrocyten von Diabetikern, wobei eine Fraktion in besonders hoher Konzentration auffiel.

Ein Jahr später gelang es ihm (70), diese Fraktion als HbA1c zu identifizieren. Trivelli (90) bestätigte diese Ergebnisse und gab 1971 für gesunde Erwachsene einen HbA1c-Anteil von 3 - 6 % am Gesamthämoglobin, für Diabetiker einen HbA1c-Anteil von 6-12 % am Gesamt-Hb als Richtwert an.

Niedernau, Herbertz und Reinauer berichteten 1980, daß die Aldiminform bei gesunden Erwachsenen 0 - 10 %, bei Diabetikern bis zu 30 % des Gesamt-HbA1 einnimmt (71).

Für die Med. Univ. Klinik Tübingen gilt ein Normalbereich von 6 - 7,8 % (6,4 % $\pm$ 1,4).

Die Höhe des HbA1-Spiegels ist von der Dauer der Erkrankung, der Art der Therapie, dem Auftreten von Komplikationen (53, 47, 65), dem Alter der Patienten bei Beginn der Erkrankung (66), dem Körpergewicht, Geschlecht (23, 43, 48, 54) und dem Alter unabhängig (23, 43, 47, 66, 89).

In den ersten klinischen Studien über die Bestimmung von HbA1c wurde diskutiert, daß der HbA1c-Spiegel ein gutes Maß für die Höhe der mittleren Blutzuckerkonzentrationen der vorausgehenden 4 - 5 Wochen darstellt (26).

Weitere Studien ergaben, daß nach Verbesserung der Blutzuckereinstellung bei Diabetikern der HbA1c-Spiegel erst mit einer Verzögerung von 4 - 6 Wochen sinkt (22, 43, 49, 66, 81, 84).

Es hat sich aber gezeigt, daß kurzzeitig auftretende Hyperglykämien sehr rasche Konzentrationsänderungen des Gesamt-HbA1 hervorrufen können, die durch Konzentrationsänderungen des im ersten Schritt der Glykosylierung von Hämoglobin entstehenden Produktes, der Aldiminform, vorgetäuscht werden (64).

Tatsächlich zeigte sich in verschiedenen Untersuchungen, daß während einer kohlenhydratreichen Diät (60 % der Gesamtkalorien) bei stationären Diabetikern die Werte der labilen Aldiminform signifikant höher waren als bei einer kohlenhydratärmeren (40 % der Gesamtkalorien) Diät.

Auch bei ambulanten Diabetikern, die diese verschiedenen Diätformen erhielten, waren die Unterschiede zwischen Ketoamin- und Aldiminform größer, wenn durch größere Kohlenhydratanteile stärkere Blutzuckerschwankungen auftraten (53).

Weiterhin zeigte Sachse 1982 (74), daß die Aldiminform signifikant mit MAGE (mean amplitude of glycemic excursions) korrelierte.

1.4. Zusammenhang zwischen dem HbA1 und dem Schilddrüsenhormonmetabolismus

Seit 1973 werden im Zusammenhang mit schweren nichtthyreoidalen Erkrankungen Veränderungen der einzelnen Schilddrüsenparameter beobachtet (91). In der Folge wurde dieses Phänomen als Low-T3-Syndrom bezeichnet.

Das Low-T3-Syndrom, das heißt starke Erniedrigung der TT3- und FT3-Spiegel, Erhöhung des RT3 bei normalem FT4 und im allgemeinen normalen bis leicht erniedrigten Spiegeln von TT4, wurde bei Fasten, Diabetes mellitus, Anorexie, Stress und Allgemeinerkrankungen beobachtet (7, 33). Als mögliche Erklärung dieser Hormonkonzentrationsveränderungen werden mehrere Mechanismen diskutiert, so unter anderem eine Änderung der TT4-Aufnahme in die Zelle (39, 42, 61, 62) und eine Änderung der Aktivität der 5'-Dejodase bzw. 5-Dejodase in Schilddrüse und in peripheren Konversionsgeweben durch pH-Verschiebungen und Änderung des Cofaktors Glutathion während Hunger und Diabetes (32, 33, 45, 50, 51, 68, 75).

In neueren Arbeiten wurden nun auch die Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus und dem Schilddrüsenhormonstoffwechsel genauer untersucht. So wurde gezeigt, daß alleinige Hyperglykämie ohne vorliegenden Diabetes mellitus keine Auswirkung auf die TT3- und RT3-Spiegel hat (5).

Weiterhin tritt als Folge einer schlechten Stoffwechseleinstellung bei juvenilen Diabetikern die Änderung des Trijodthyronins schneller ein als die des RT3, jedoch ist die Änderung des TT3 kein sensitiver Indikator für eine schlechte Einstellung bei Diabetikern (58). Die TT3-Änderungen sind bei Diabetikern mit Ketonurie weitaus stärker ausgeprägt (79).

Schließlich fand Schlienger (78) eine negative Korrelation zwischen Trijodthyronin und HBA1c ($r=-0.306$, $p \leq 0.01$) beim Diabetes mellitus vom Typ 1 bzw. Typ 2. Es ergab sich zwar keine Korrelation zwischen RT3 und HBA1c, aber die Korrelation zwischen dem Quotienten RT3/TT3 und HBA1c ($r = 0{,}294$, $p \leq 0.05$) war signifikant. Die RT3-Spiegel waren zwischen gut und schlecht eingestellen Diabetikern nicht signifikant voneinander unterschieden.

Es ist das Ziel dieser Arbeit, zu überprüfen, ob sich die oben angeführten Zusammenhänge bei einem unausgelesenen Patientenkollektiv bestätigen lassen, und ob daraus in der alltäglichen klinischen Anwendung für die Diagnostik und Therapie des Diabetes mellitus ein Nutzen gezogen werden kann.

Im einzelnen ergeben sich folgende Fragestellungen:

1.) Wie eng ist die Beziehung zwischen den HbA1-Konzentrationen und den Parametern zur Einschätzung der Stoffwechsellage?

2.) Wie wirken sich die Blutzucker-Werte im Verlauf einer Woche auf den labilen HbA1-Anteil aus, und bestehen Zusammenhänge zwischen stabilem und labilem Anteil?

3.) Ergeben sich bei Diabetikern Zusammenhänge zwischen den HbA1-Konzentrationen und bestimmten Schilddrüsenparametern?

4.) Erlaubt die Bestimmung der HbA1-Werte eine prognostische Aussage bei Patienten der Intensivstation?

2. Methodik

2.1. Versuchsplan

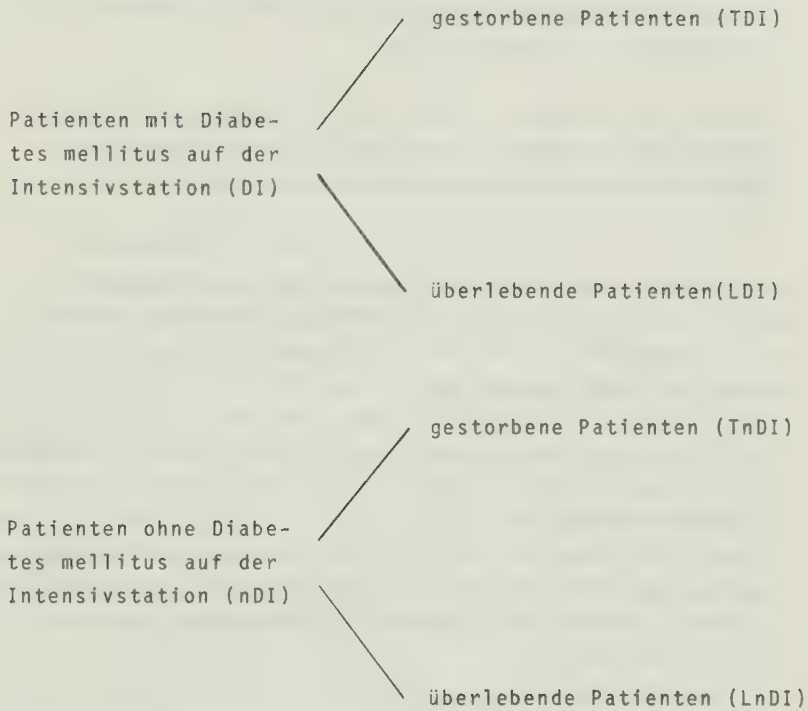
2.1.1. Patientenauswahl

Die Untersuchungen wurden an 248 Patienten beiderlei Geschlechts der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen durchgeführt. Beginn war am 01.02.83, beendet wurde die Untersuchung am 01.05.83. In dieser Zeit wurden alle in der Klinik aufgenommenen Diabetiker, alle Patienten mit einem Nüchternblutzucker > 120 mg/dl und einem postprandialen Blutzucker > 160 mg/dl, sowie alle Intensivpatienten erfaßt (ausgenommen waren Patienten mit Intoxikationen wegen der kurzen Aufenthaltsdauer von meist nur einem Tag).

2.1.2. Allgemeine Beschreibung des Patientenkollektivs

Auf den Allgemeinstationen wurden 136 Patienten, auf der Intensivstation 112 Patienten aufgenommen. Das Verhältnis männlicher zu weiblichen Patienten betrug 121:127 (m:w). Der jüngste Patient war 12 Jahre, der älteste 88 Jahre alt. Innerhalb dieser Grenzen sind die einzelnen Werte rechtsschief verteilt mit einer Häufung im Bereich zwischen 70 und 74 Jahren ($\bar{x}$ = 59,3 Jahre, s_x= 16,4 Jahre, n=248). Normalverteilt sind die Körpergröße ($\bar{x}$=167 cm, s_x=9,1 cm, n=201) und das Körpergewicht ($\bar{x}$=68,3 kg, s_x=14,3 kg, n=210).

2.1.3. Bildung von Untergruppen:



Alle Diabetiker auf Allgemeinstation (DA)

2.2. Erhebung der Daten

2.2.1. Klinische Befunde

Von den in der Studie untersuchten Patienten wurden folgende Variablen erfaßt:

- Allgemeine Daten: Geschlecht, Alter, Aufnahmeanlaß (Einbestellung, Notfall), und die Aufnahmestation (Allgemein-, Intensivstation).

- Befund bei Aufnahme: Größe, Gewicht, Bewußtseinslage, Atmung, Herzfrequenz, Blutdruck, Schock, Temperatur und Harnausscheidung sowie diabetesspezifische Symptome.

Beim Befund Atmung wurde in normal und pathologisch unterteilt. Unter der Bezeichnung Schock wurden alle Schockformen zusammengefaßt (wie z.B. kardiogener, Volumenmangel-, anaphylaktischer, septischer Schock).

- führende klinische Diagnose und Nebendiagnosen. Die Diagnosen wurden aufgeschlüsselt nach Organlokalisation bzw. Organerkrankung.

- Befund nach einer Woche: Allgemeinzustand, Bewußtsein, Atmung, Herzfrequenz, Blutdruck, Temperatur, Harnausscheidung, Gewicht.

Zuletzt wurde bei allen Patienten der Ausgang der Behandlung erfaßt, bei Verstorbenen darüber hinaus der Zeitraum der stationären Behandlung.

Um eine möglichst vorurteilsfreie Erfassung dieser klinischen Basisdaten zu gewährleisten, wurden diese den Anamnese und Befundbögen der Med. Univ.-Klinik entnommen, wobei die erstuntersuchenden Ärzte zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht davon unterrichtet waren, ob der Patient in die Studie aufgenommen wird oder nicht (zu Einzelheiten der erfaßten Variablen: siehe Originalerhebungsbogen im Anhang).

2.2.2 Klinisch-chemische Befunde

Auswahlkriterien für die Studie waren auf Allgemeinstation:

Nüchternblutzucker >120 mg/dl
Postprandialer Blutzucker >160 mg/dl
bzw. bekannter Diabetes mellitus

Auf der Intensivstation wurden alle Neuaufnahmen, mit Ausnahme der Patienten mit Intoxikationen, in die Studie übernommen.

Am Aufnahmetag wurden, entsprechend dem Routineprogramm der verschiedenen Stationen, klin. chem. Parameter bestimmt. Für die Studie fehlende Parameter wurden durch selbständige Blutabnahmen am gleichen Tag ergänzt.

Nach 7 Tagen wurden die Aufnahmeparameter nochmals bestimmt. Dies wurde, wenn möglich, mit dem Diagnostik-Programm des jeweiligen Patienten koordiniert. Von Tag 1 - 7 wurde täglich ein Blutzuckertagesprofil erstellt.

2.3. Methodik der klinisch-chemischen Untersuchungen

2.3.1. HbA1

2.3.1.1. Material und Reagenzien:

Isolab "Fast Hemoglobin Test System" der Firma Panchem, bestehend aus:

a) Trennsäulen mit Kationenaustauscher in Kaliumphosphat-Puffer;

b) Hämolysierungsreagenz ("Fast Hb Sample Reagent"; 0,1 % surfactant with sodium azide as stabilizer);

c) Aldimin Eliminator (20 mmol Valin, 20 mmol Lysin, 1 g/l Digitonin und 200 mmol Semicarbazid-Hydrochlorid in Phosphatpuffer pH 6,6);

d) Elutionslösung für schnell wandernde Hämoglobine ("Fast Hb Elution Solution Nr. 1"; K_3 PO_4 with sodium azide);

e) Elutionslösung für die restlichen Hämoglobin-Fraktionen ("Other Hemoglobin Elution Solution Nr. 2"; NaCl with sodium azide).

Geräte:

Eppendorf-Photometer, Filter Hg 405 nm,
Glasküvetten mit einer Schichtdicke von 1 cm

2.3.1.2. Bestimmungsprinzip

Die Methode ist ein vereinfachtes Säulenchromatographieverfahren nach dem Ionenaustauscherprinzip der von Trivelli (90) (1971) beschriebenen Bestimmung, bei der auf das Waschen der Erythrozyten verzichtet wird, die Menge der Elutierungsflüssigkeiten wesentlich verringert ist, und kleine Einmalsäulen (11 cm hoch, Ø 9 mm) verwendet werden. Dadurch wird die Bestimmungszeit auf ein für die Routineanwendung vertretbares Maß reduziert. Die Säulen trennen die "fast hemoglobin fraction", die im wesentlichen die Summe von HbA1a + HbA1b + HbA1c enthält, vom HbAo ab. Diese Summe wird in der Literatur meist als HbA1, fHbA1 oder gHbA1 bezeichnet; wir verwenden im folgenden den Ausdruck HbA1 dafür. Aufgrund der höheren negativen Ladung bei pH 6,7 werden die glykosylierten Hämoglobine vom Ionenaustauscher abgelöst und durch den Puffer Nr. 1 eluiert, HbAo bleibt an den Ionenaustauscher gebunden zurück und wird erst mit dem zweiten Puffer, der einen höheren pH-Wert hat, eluiert (36). Der Test ist nicht spezifisch. Erhöhte Werte von Hb F können das Ergebnis verfälschen (4). Bestimmte Pharmaka, wie Penicillin, Acetylsalicylsäure, hohe Harnstoffwerte, Acetaldehyd usw. stören ebenfalls bei der säulenchromatographischen Bestimmung (89).

Bei der Bestimmung des stabilen Anteils des HBA1 lösen kurzzeitig wirkende Eliminatoren durch nucleophilen Angriff die Schiffsche Base, wobei das Amin der Schiffschen Base freikommt (70).

2.3.1.3. Durchführung

2.3.1.3.1. Bestimmung des gesamten HbA1-Anteils

Für die Bestimmung werden etwa 2 ml venöses Blut in mit Na-EDTA beschichtetes Röhrchen gefüllt und durch vorsichtiges mehrmaliges Kippen ungerinnbar gemacht. Die Blutprobe wird möglichst rasch hämolysiert. Wenn dies nicht sofort möglich ist, wird das Röhrchen im Kühlschrank bei 4° bis 8 °C maximal 6 Tage gelagert. Die Hämolyse erfolgt durch Mischen von 50 µl Vollblut mit 200 µl Hämolysereagenz und anschließendem Schütteln. Von der hämolysierten Probe werden 50 µl auf die vorbereitete Säule gegeben. Die Temperatur der Pufferlösungen wird im Wasserbad auf 23,0 °C eingestellt.

Zu den bereits auf die Säule gegebenen 50 µl Hämolysat wird nun 200 µl Pufferlösung Nr. 1 pipettiert. Das Eluat wird verworfen. Die Säule wird auf ein Sammelröhrchen gesetzt und 4 ml Puffer Nr. 1 dazugegeben. Wenn die 4 ml vollständig abgetropft sind, wird die Säule auf ein zweites Sammelröhrchen gesetzt und mit 4 ml Puffer Nr. 2 gefüllt. Ist auch der zweite Puffer völlig abgetropft, wird die Säule verworfen. Der Inhalt des zweiten Sammelröhrchens wird mit 16 ml destilliertem Wasser 1:5 verdünnt und mehrfach geschüttelt. Am Eppendorf-Photometer werden die Extinktionen der beiden Lösungen bei einer Wellenlänge von 405 nm und 1 cm Küvettenschichtdicke gegen den Leerwert von Wasser gemessen.

Das HbA1 wird nach der Formel

$$\% \text{ HbA1} = \frac{\text{Extinktion von Fraktion 1}}{\text{Extinktion von Fraktion 1} + 5 \times \text{Extinktion von Fraktion 2}}$$

berechnet und damit in Prozent der gesamten Hämoglobinmenge angegeben.

Es laufen jeweils 12 Säulen gleichzeitig. Zwei davon werden statt des Hämolysats mit einem der angegebenen Standards beschickt. Von allen Proben werden Doppelbestimmungen durchgeführt, und davon der Mittelwert berechnet. Die Raumtemperatur wird möglichst konstant auf 23 °C gehalten. Zur Präzisionskontrolle werden je Meßreihe 4 Säulen mit dem oben angegebenen "control standard" beschickt. Von dort werden 50 µl auf die Säule pipettiert. Das weitere Vorgehen entspricht dem für die Blutproben. Der Standard liegt als Pulver vor und wird kurz vor der Bestimmung in 0,5 ml Aqua bidest. gelöst, weitere Verarbeitung wie oben. Die Normwerte der verwendeten Chargen lagen zwischen 6,3 $\pm$ 0,3 % und 12,2 $\pm$ 0,5 % HbA1.

2.3.1.3.2. Bestimmung des stabilen HbA1-Anteils

50 µl EDTA-Blut werden mit 200 µl vorher mit Aqua dest. 1:1 verdünntem HbA1 Aldimin Eliminator vermischt, 10' stehen gelassen, und dann 50 µl des Hämolysats auf die Säule gegeben. Weitere Bearbeitung siehe Bestimmung des gesamten HbA1-Anteils.

2.3.1.3.3. Berechnung des labilen HbA1-Anteils

HbA1 labil = HbA1 gesamt - HbA1 stabil

2.3.1.3.4. Variationskoeffizient

Variationskoeffizient von Tag zu Tag:

VK = 4,7 % ($\bar{x}$ = 7,8 %, s_x = 0,4 %, n = 44)

Literatur:

(1) (17) (80) (90)

2.3.2. Blutglucose

Untersuchungsmaterial: Kapillarblut aus dem hyperämisierten Ohrläppchen.

Bestimmungsmethode: GOD-Perid-Methode

Gerät: Auto-Analyzer-1-Kanal-Gerät, Technicon Bad Vilbel.

Spezifität: Die Methode ist spezifisch und richtig.

Variationskoeffizient von Tag zu Tag:

2,9 % ($\bar{x}$ = 232,9 mg/dl, s_x = 6,8 mg/dl, n = 5277)

2.3.3. Schilddrüsenhormone

Untersuchungsmaterial: Serum aus venösem Blut.

Reagenzien: Zur Bestimmung von TT4, FT4, TT3, FT3, TSH und TBG wurden die jeweiligen Radioimmuno-Testsysteme Immo-Phase^{R} (Corning der Firma Ima Gilford Analysentechnik GmbH, Gießen) gebraucht.
Mit dem Testsystem Riamat-RT3^{R} der Firma Byk-Mallinckrodt erfolgte die Bestimmung des RT3.

Zur Messung wurde ein Gamma-Szintillationszähler der Firma LKB Wallace Typ 1260 Multigamma II verwendet.

Näheres zu den verwendeten Tests und der Durchführung derselben kann den Arbeitsanleitungen der Firmen Ima Gilford und Byk Mallinckrodt (2, 3) entnommen werden.

Variationskoeffizenten von Tag zu Tag:

TT4:	IMMO Phase control 1:	VK= 5,4 %	$\bar{x}$= 9,2	µg/dl	s_x= 0,5	µg/dl
	IMMO Phase control 2:	VK= 5,1 %	$\bar{x}$= 15,6	µg/dl	s_x= 0,8	µg/dl
FT4:	IMMO Phase control 1:	VK= 7,7 %	$\bar{x}$= 1,3	ng/dl	s_x= 0,1	ng/dl
	IMMO Phase control 2:	VK=10,0 %	$\bar{x}$= 3,0	ng/dl	s_x= 0,3	ng/dl
FT3:	IMMO Phase control 1:	VK= 8,1 %	$\bar{x}$=123	pg/dl	s_x= 10	pg/dl
	IMMO Phase control 2:	VK=19,5 %	$\bar{x}$=539	pg/dl	s_x=105	pg/dl
TT3:	IMMO Phase control 1:	VK=22 %	$\bar{x}$= 68	ng/dl	s_x= 15	ng/dl
	IMMO Phase control 2:	VK= 7,7 %	$\bar{x}$=234	ng/dl	s_x= 18	ng/dl
TSH:	IMMO Phase control 1:	VK=13,3 %	$\bar{x}$= 1,5	MIE/l	s_x= 0,2	MIE/l
TBG:	IMMO Phase control 1:	VK= 6,7 %	$\bar{x}$= 1,5	mg/dl	s_x= 0,1	mg/dl
	IMMO Phase control 2:	VK=13,3 %	$\bar{x}$= 3	mg/dl	s_x= 0,4	mg/dl
RT3:	Riamat-RT3-Kontrollserum:	VK= 2,2 %	$\bar{x}$= 36,4	ng/dl	s_x= 0,8	ng/dl

2.3.4. MODD, MAGE, MBG, M-Wert, Glykämiewert

Bei diesen Werten handelt es sich um Parameter, die eine Aussage über die Güte der diabetischen Stoffwechsellage möglich machen.

MODD (mean of daily differences): Kalkulation der mittleren Tag zu Tag-Blutglucosedifferenzen nach Molnar (60). Normalwerte: 6,2 - 8,2 mg/dl. MODD liegt bei stabilen Diabetikern zwischen 10 und 35 mg/dl, bei labilen Diabetikern über 35 mg/dl.

MAGE (Mean amplitude of glycemic excursions): Im Gegensatz zum MODD ist MAGE ein Maß für Schwankungen innerhalb eines Tages, das heißt für die Instabilität des Diabetes (82). Die Werte betragen bei Patienten ohne Diabetes 22 - 60 mg/dl, bei stabilen Diabetikern 67 - 82 mg/dl und bei nicht stabilen Diabetikern mehr als 119 mg/dl.

MBG (mean blood glucose): Durchschnittlicher Blutzuckerspiegel aller gemessenen Blutzuckerwerte im Erhebungszeitraum (82).

M-value: Der M-Wert nach Schlichtkrull (77) wird nach der Originalformel

$$\text{M-value} = 10 \times \log \frac{BG^3}{120} + \frac{BG_{max} - BG_{min}}{20}$$

errechnet. Er ist ein quantitatives Maß für die Diabeteseinstellung.

Bei Patienten ohne Diabetes liegt der Wert zwischen 0 und 18, bei guter Diabeteseinstellung zwischen 19 und 31 und bei schlechter Einstellung über 31.

Glykämiewert: Der Glykämiewert ist ein Maß für die Beurteilung des unter klinischen Bedingungen erzielten Kompensationsgrades des Kohlenhydratstoffwechsels bei Diabetes mellitus (59). Er errechnet sich nach der Formel

$$\text{G-Wert} = \text{MBG} + \frac{BG_{max} - BG_{min}}{2}$$

Beurteilung der erhaltenen Werte:

sehr gut eingestellt:	< 130
gut eingestellt:	131-200
befriedigend eingestellt:	201-300
ungenügend eingestellt:	>300

MODD, MAGE, M-Wert, MBG und Glykämiewert wurden auf einer IBM 1800 errechnet und gespeichert.

2.4. Auswertung der Daten

2.4.1. Datenerhebungsbogen

Der Erhebungsbogen ist unterteilt in einen klinischen und einen klinisch-chemischen Abschnitt. Im klinischen Teil wurden aufgeführt: allgemeine Daten wie Patientennummer,

Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht, Aufnahmeanlaß und Aufnahmestation, Art und Dauer der subjektiven Beschwerden, medikamentöse Behandlung zwischen den Blutabnahmen, der Befund bei stationärer Aufnahme und nach 7 Tagen sowie Angaben über den Ausgang der Behandlung. Weiterhin wurden bei Diabetikern und Schilddrüsenkranken Erstmanifestation, Dauer und Behandlung der Krankheit festgehalten.

In einem weiteren Abschnitt wurden, nach Organsystemen aufgeteilt, alle bekannten Diagnosen eingetragen. Die führende klinische Diagnose ist gesondert aufgeführt.

Im klinisch-chemischen Teil wurden die Konzentrationen der einzelnen klinisch-chemischen Variablen sowie die daraus errechneten Parameter wie Anionendefizit, TT3/RT3-Quotient, TT4 x RT3-Produkt, MAGE, MODD, M-Wert, Glykämiewert und MBG verschlüsselt.

Nach Übertragung der Daten auf 80spaltige Lochkarten wurden sie mit in Fortran IV geschriebenen Programmen an einer IBM 1800 der Medizinischen Universitätsklinik Tübingen ausgewertet.

2.4.2. Statistische Methoden

Arithmetische Mittelwerte, Medianwerte, Standardabweichungen der Einzelwerte, Standardabweichungen der Mittelwerte und Korrelationskoeffizienten wurden nach Standardmethoden (73) berechnet. Angegeben ist $\bar{x}$, $s_{\bar{x}}$, n, r.

Der Vergleich relativer Häufigkeiten erfolgte durch Anwendung des χ^2-Tests. Zur Prüfung auf Signifikanz wurden die kritischen Schranken der Bonferroni-χ^2-Tabelle angewendet (52).

Für den Varianzvergleich wurde der F-Test verwendet. Bei gleichen Varianzen wurde dann der t-Test, bei ungleichen Varianzen der Welch-Test benutzt. Weiterhin wurde der Student-t-Test für verbundene und unverbundene Stichproben und der Wilcoxon-Test für Paardifferenzen angewendet. Das Signifikanzniveau ist für alle Tests 5 % ($p \leq 0{,}05$). Bei linksschiefen Verteilungen wurden zur Berechnung die Meßwerte logarithmiert.

Bei Korrelationen zwischen 2 bestimmten Variablen muß man damit rechnen, daß die Korrelationen von anderen weiteren Variablen mitbestimmt werden. Als Maß des linearen Zusammenhangs zwischen zwei Zufallsvariablen kann in diesem Fall ein partieller Korrelationskoeffizient definiert werden. Dieser gibt den Grad der Abhängigkeit zwischen 2 Variablen an, wobei die übrigen Variablen konstant gehalten werden.

Berechnung des partiellen Korrelationskoeffizienten $r_{xy.z}$ (z-konstant) (73):

$$r_{xy.z} = \frac{r_{xy} - r_{xz} \cdot r_{yz}}{\sqrt{[1 - r_{xz}^2][1 - r_{yz}^2]}}$$

r_{xy}, r_{xz}, r_{yz} sind die drei paarweise berechneten Korrelationskoeffizienten und $r_{xy.z}$ ist der partielle Korrelationskoeffizient zwischen x und y, der sich bei Konstanthaltung von z ergibt.

Der partielle Korrelationskoeffizient wurde nach Sachs, Angewandte Statistik (73), auf Signifikanz gegen Null überprüft.

3. Ergebnisse

Im Erfassungszeitraum wurden in dieser Studie nach den bereits zuvor erwähnten Bedingungen 244 Patienten erfaßt. Davon wurden 45,9 % auf Intensivstation, 54,1 % auf einer Allgemeinstation eingeliefert.

Das Gesamtkollektiv wurde nach folgenden Kriterien unterteilt:

Aufnahme auf Allgemeinstation (A)
Aufnahme auf Intensivstation (I)

Patient hat Diabetes (D) - Patient hat keinen Diabetes (nD)

Für die weitere Auswertung entstanden dementsprechend 3 Hauptgruppen:

Gruppe DA: alle Diabetiker auf Allgemeinstation
Gruppe DI: alle Diabetiker auf Intensivstation
Gruppe nDI: alle Patienten auf Intensivstation ohne Diabetes mellitus

Eine weitere Unterteilung der Gruppen DI und nDI erfolgte nach folgenden Gesichtspunkten:

L = Überleben der Behandlung
T = während der Behandlung verstorben

Daraus ergaben sich nun weitere Untergruppen:

aus Gruppe DI: LDI (alle überlebenden Diabetiker auf Intensivstation)
LnDI (alle überlebenden Patienten auf Intensivstation ohne Diabetes)
TDI (alle gestorbenen Diabetiker auf Intensivstation)
TnDI (alle gestorbenen Patienten auf Intensivstation ohne Diabetes)

Um die Fragestellungen in der Arbeit behandeln zu können, wurde die Gruppe DA mit DI und die Gruppe DI mit nDI verglichen.

3.1. Beziehung zwischen HbA1-Konzentrationen und den Stoffwechselparametern MBG, MAGE, Glykämiewert, MODD und M-Wert bei den Gruppen DA, DI und nDI

Zur Untersuchung wurden die Ergebnisse der Gruppen DA, DI und nDI verwendet.

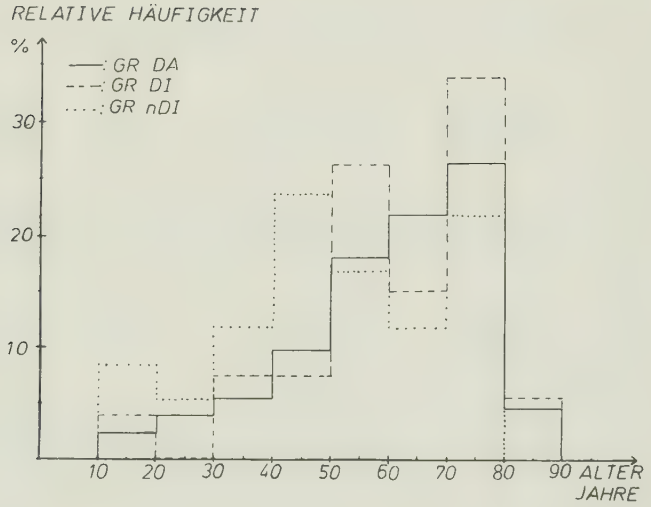
3.1.1. Alter und klinischer Befund

In Gruppe DA ist der jüngste Patient 18 Jahre alt, der älteste 90 Jahre alt. Innerhalb dieser Grenzen sind die Werte rechtsschief verteilt mit einer Häufung der Werte im Bereich 58 - 74 Jahren. Das mittlere Alter beträgt 61 $\pm$ 1,5 Jahre (n = 132). Das Verhältnis $\sigma^{\prime}$ zu φ betrug 50 : 82 (37,9 % : 62,1 %).

In Gruppe DI ist der jüngste Patient 18 Jahre, der älteste 80 Jahre alt. Bei einer Häufung im Bereich 58 - 74 Jahren beträgt das mittlere Alter 62 ± 2,6 Jahre (n = 53).
Das Verhältnis ♂ zu ♀ beträgt 29 : 24 (54,7 % : 45,3 %).

In Gruppe nDI ist der jüngste Patient 14 Jahre, der älteste 82 Jahre alt. Das mittlere Alter beträgt 52 ± 2,6 Jahre (n = 59). Es besteht eine Häufung im Bereich zwischen 42 und 62 Jahren.
Das Verhältnis ♂ zu ♀ beträgt 40 : 19 (67,8 % : 32,2 %).

Abb. 2: Altersverteilung der Patienten, dargestellt als relative Häufigkeiten in Altersklassen mit einer Schrittweite von 10 Jahren.



Wie man aus Tab. 1 ersehen kann, bestehen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen DA und DI bzw. DI und nDI bezüglich des Allgemeinzustandes, der Atmung und Schock. Von den drei Gruppen haben die Patienten der Gruppe DI den schlechtesten, die Patienten der Gruppe DA den besten Aufnahmezustand. Zum Zeitpunkt der 2. Abnahme ergibt sich das gleiche Bild. Jedoch ist der Vergleich DI-nDI bezüglich der Atmung nicht mehr signifikant verschieden.

Variable	Gr. DA		Gr. DI		Gr. nDI	
	n	%	n	%	n	%
Allgemeinzustand bei Aufnahme (bA)						
gut	50 +	38,0	6 +&	11,3	15 &	25,4
mittel	59	48,0	15	28,3	23	39,0
schlecht	23 +	17,4	32 +&	60,4	21 &	35,6
Bewußtseinslage (bA)						
normale Bewußtseinslage	130 +	98,2	43 +	81,2	52	88,1
Koma	2 +	0,8	10 +	18,8	7	11,9
Atmung bei Aufnahme: normal	106 +		26 +&		39 &	
pathologisch	25 +		27 +&		20 &	
Schock bei Aufnahme: kein Schock	129 +	97,7	39 +&	73,6	54 &	91,5
Schock	3 +	2,3	14 +&	26,4	5 &	8,5
Allgemeinzustand bei 2. Abn.: gut	81 +	61,4	19 +&	35,8	28 &	47,5
mittel	40	30,3	11	20,8	18	30,5
schlecht	11 +	8,3	23 +&	43,4	13 &	22,0
Bewußtseinslage bei 2. Abnahme:						
normale Bewußtseinslage	131 +	99,2	40 +	75,5	42	71,2
Koma	1 +	0,8	13 +	24,5	17	28,8
Atmung bei 2. Abnahme: normal	113 +	85,6	34 +	64,2	41	69,5
pathologisch	19 +	14,4	19 +	35,8	18	30,5

Tab. 1: Gemeinsame Darstellung der klinischen Daten der einzelnen Gruppen und signifikante Unterschiede. Beim Allgemeinzustand werden zur Signifikanzprüfung nur die Extreme gut und schlecht verwendet.
+=$p \leq 0,05$ beim Vergleich DI-DA &=$p \leq 0,05$ beim Vergleich DI-nDI

Variable	Gr. DA		Gr. DI		Gr. ndI	
	n	%	n	%	n	%
Diabetes Typ I	38	28,8	12	22,6	0	0,0
Typ II	63	54,5	20	37,8	0	0,0
andere Formen	22 +	16,7	21 +	39,6	0	0,0
Diabetesdauer $\bar{x}$ in Jahren	10,3 ±	0,9 (92)	10,2 ±	1,96 (20)	0 ±	0,0 (59)
Insulintherapie	46	35,0	15	28,0	0	0,0
Dauer in Jahren	8,5 ±	1,8 (32)	8,2 ±	2,1 (9)	0 ±	0,0 (59)
Dosis bei 1. Abn. in IE	36,1		44,5		0	0
bei 2. Abn. in IE	34,5		38,9		0	0
Hyperglykämie bei Aufnahme	77 +	58,3	42 +	79,2	0	0,0
Hypoglykämie bei Aufnahme	5	3,8	1	1,9	0	0,0
Alter $\bar{x}$ in Jahren	61 ±	1,5 (132)	62 ±	2,6 & (53)	52 ±	2,6 & (59)
Ausgang der Behandlung überlebt	122 +	92,4	30 +&	56,6	44 &	74,6

Tab. 2: Darstellung der diabetesspezifischen Daten, des mittleren Alters, des Ausgangs der Behandlung und signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.
+=$p \leq 0,05$ beim Vergleich DI-DA &=$p \leq 0,05$ beim Vergleich DI-nDI

Hyper- und Hypoglykämie bei Aufnahme

In Tab. 3 sind die relativen und absoluten Häufigkeiten der Hypo- und Hyperglykämie bei Aufnahme angegeben.

Tab.3:

	absolute Häufigkeit			relative Häufigkeit in %		
	DA	DI	nDI	DA	DI	nDI
Hyperglykämie	77	42	5	58,3	79,3	8,5
Hypoglykämie	5	1	0	3,8	1,9	0,0

Hinsichtlich der Hyperglykämie sind die drei Gruppen signifikant verschieden. Als Kriterium für Hyperglykämie gilt ein Blutzucker von >160 mg/dl, als Kriterium für Hypoglykämie gilt ein Blutzucker von <45 mg/dl und die für eine Hypoglykämie charakteristische klinische Symtomatik.

Diabetesformen

Typ-II Diabetiker sind auf Allgemeinstation häufiger vertreten als auf Intensivstation.

Die Diabetesdauer, die Dauer der Insulintherapie sowie die Höhe der Insulindosis zeigen bei den beiden Gruppen mit Diabetikern keine Unterschiede.

Führende klinische Diagnose

Es wird eine Einteilung vorgenommen in Erkrankungen des ZNS, des Gastrointestinaltraktes, der Leber, der Lunge, des Herzens, des Pankreas, der Niere, des Kreislaufs, der Schilddrüse sowie in Diabetes mellitus und Neoplasien. Hier sollen nun die häufigsten Erkrankungen innerhalb der Gruppen aufgeführt werden.

Tab. 4: Darstellung der Hauptdiagnosen

bei Gr. DA	absolute	(relative) Häufigkeit in %
Herz	35	(26,6)
DM	35	(26,6)
Neoplasien	11	(8,3)
Lunge	10	(7,6)
bei Gr. DI		
Herz	26	(49,1)
Lunge	18	(15,3)
GIT	4	(7,5)
bei Gr. nDI		
Herz	24	(40,8)
GIT	9	(15,3)
ZNS	5	(8,5)

Aus der Tabelle geht hervor, daß sich in allen Gruppen zum überwiegenden Teil Patienten mit der Hauptdiagnose Herzerkrankungen befinden. Mit großem Abstand folgen Erkrankungen der Lunge, des GIT und Neoplasien.

3.1.2. Laborchemische Parameter

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Mittelwerte sowie signifikante Unterschiede zwischen Gruppe DA und DI sowie zwischen Gruppe DI und nDI sind in Tabelle 5 zusammengefaßt. Die relativen Häufigkeitsverteilungen der Variablen, die zu Korrelationsberechnungen herangezogen werden, sind in Abbildung 3 bis 14 dargestellt. Die durchgezogene Linie stellt dabei die relativen Häufigkeiten der Gruppe DA dar. Die gestrichelte Linie gibt die relativen Häufigkeiten der Patienten der Gruppe DI und die gepunktete Linie die der Gruppe nDI wieder.

	Gr. DI	Gr. nDI	Gr. DA
Hb A1 stabil 1. Abn. in %	9,2 ± 0,41 (53) &	7,2 ± 0,15 (59) &	9,5 ± 0,22 (132)
Hb A1 labil 1. Abn. in %	0,6 ± 0,06 (53) &	0,4 ± 0,05 (59) &	0,6 ± 0,03 (132)
Hb A1 gesamt 1. Abn. in %	9,8 ± 0,42 (53) &	7,6 ± 0,15 (59) &	10,1 ± 0,23 (132)
Hb A1 stabil 2. Abn. in %	9,1 ± 0,41 (42) &	7,1 ± 0,18 (42) &	9,6 ± 0,23 (115)
Hb A1 labil 2. Abn. in %	0,7 ± 0,07 (42) &+	0,4 ± 0,05 (42) &	0,5 ± 0,04 (115) +
Hb A1 gesamt 2. Abn. in %	9,8 ± 0,41 (42) &	7,5 ± 0,17 (42) &	10,1 ± 0,24 (115)
MAGE in mg/dl	107 ± 10,1 (52) &+	60 ± 6,2 (58) &	82 ± 3,4 (132) +
M-Wert	40 ± 5,4 (52) +	23 ± 12,2 (57)	20 ± 1,7 (131) +
MBG in mg/dl	203 ± 10,3 (52) &+	125 ± 4,5 (58) &	162 ± 4,4 (132) +
Glykämiewert	300 ± 16,7 (52) &+	170 ± 7,2 (58) &	236 ± 6,9 (132) +
MODD in mg/dl	71 ± 8,8 (42) &+	46 ± 7,2 (29) &	45 ± 2,6 (115) +
MAGE	nicht stabil +&	normal &	stabil +
M-Wert	schlecht +	gut	gut
Glykämiewert	ungenügend +&	gut &	befriedigend +
MODD	labil +&	labil +&	labil +

Tab. 5: Darstellung der Stoffwechselparameter und der HbA1-Werte bei Diabetikern auf der Intensivstation (DI), bei Patienten ohne Diabetes auf der Intensivstation (nDI), bei Diabetikern auf der Allgemeinstation (DA) und signifikante Unterschiede.
Angegeben: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ (n) & = $p < 0,05$ Vergleich DI mit nDI + = $p < 0,05$ Vergleich DI mit DA

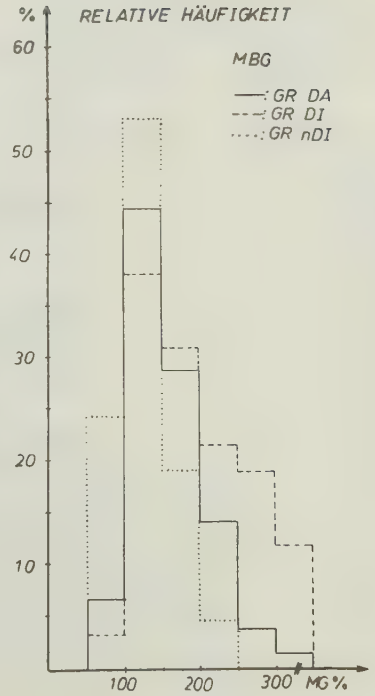


Abbildung 3: MBG

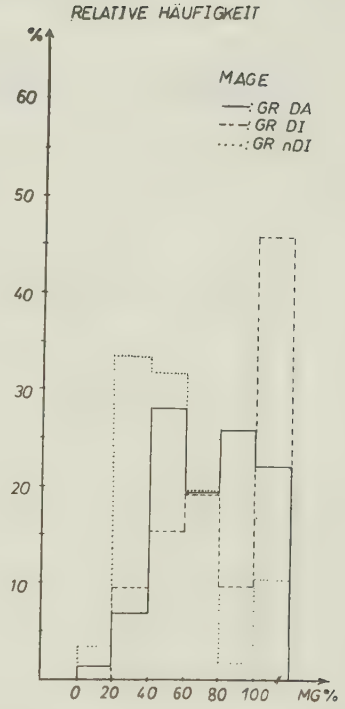


Abbildung 4: MAGE

Legende zu Abbildung 3:

Mittelwerte der MBG bei den 3 Gruppen

Gr. DA:	162 ± 4,4 mg/dl, n=132
Gr. DI:	203 ± 10,3 mg/dl, n= 52
Gr. nDI:	125 ± 4,5 mg/dl, n= 58

Bei allen 3 Gruppen liegen 37 - 54 % der Blutzuckerwerte im Bereich zwischen 100 und 150 mg/dl. Beim Vergleich der Kurven der verschiedenen Gruppen ergibt sich, daß im Bereich >150 mg/dl die Gruppe der Diabetiker auf Intensivstation und im Bereich < 150 mg/dl die Gruppe nDI die größten Prozentzahlen aufweist. Somit erhält man auch signifikante Unterschiede zwischen den Mittelwerten aller 3 Gruppen.

Legende zu Abbildung 4:

Mittelwerte des MAGE bei den 3 Gruppen

Gr. DA:	82 ± 3,4 mg/dl,	n=132
Gr. DI:	107 ± 10,1 mg/dl,	n= 52
Gr. nDI:	60 ± 6,2 mg/dl,	n= 58

Die MAGE-Werte wurden wie folgt interpretiert (82):

normal	22 - 60 mg/dl
stabiler Diabetes	67 - 82 mg/dl
nicht stabiler Diabetes	>119 mg/dl

Aus der Graphik ist zu ersehen, daß im Bereich "stabiler Diabetes" anteilmäßig alle 3 Gruppen gleich vertreten sind. Im Normalbereich überwiegt der Anteil der Patienten der Gruppe nDI. Besonders viele Patienten der Gruppe DI sind nach dieser Einteilung als nicht stabile Diabetiker einzustufen. In Tabelle 5 sind die Mittelwerte der einzelnen Gruppen aufgeführt. Wie man sieht, liegt die Gruppe nDI im Normalbereich, die Patienten der Gruppe DA werden danach als stabile Diabetiker eingestuft, die Patienten der Gruppe DI als instabil.

Die Mittelwerte der Gruppen DA, DI und nDI sind signifikant verschieden.

Abbildung 5: M-Wert

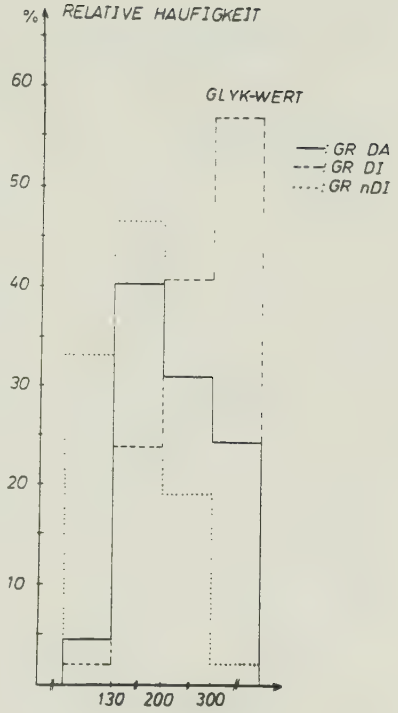


Abbildung 6: Glykämiewert

Legende zu Abbildung 5: Mittelwerte des M-Werts

Gr. DA: 20 ± 1,7, n = 131
Gr. DI: 40 ± 5,4, n = 52
Gr. nDI: 23 ± 12,2, n = 57

Im Normalbereich haben die Patienten ohne Diabtes den größten Prozentanteil aller Gruppen, die Diabetiker auf Intensivstation liegen auf dem niedrigsten Prozentniveau. Bei allen 3 Gruppen sind nur wenige Patienten gut eingestellt. Die schlechteste Diabeteseinstellung haben die Diabetiker auf Intensivstation. Beurteilt nach den Mittelwerten sind die Gruppen DA und nDI gut eingestellt, die Gruppe DI weist eine schlechte Diabeteseinstellung auf. Ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte ergibt sich nur zwischen den Gruppen DI und DA.

Legende zu Abb. 6: Mittelwerte des Glykämiewerts

Gr. DA: 236 ± 6,9, n = 132
Gr. DI: 300 ± 16,7, n = 52
Gr. nDI: 170 ± 7,2, n = 58

Im Bereich der sehr guten Einstellung ergibt sich folgende Reihenfolge nach abfallenden Prozentzahlen:

Gr. nDI - Gr. DA - Gr. DI

Befriedigende bis ungenügende Einstellung weisen besonders die Patienten der Gr. DI auf. Aus der Gr. nDI sind nur wenige Patienten vertreten. Betrachtet man die Mittelwerte der drei Gruppen, so ergibt sich folgendes Bild: ungenügende Einstellung bei Gr. DI, befriedigende Einstellung bei Gr. DA und gute Einstellung bei Gr. nDI. Die Mittelwerte aller 3 Gruppen sind signifikant voneinander verschieden.

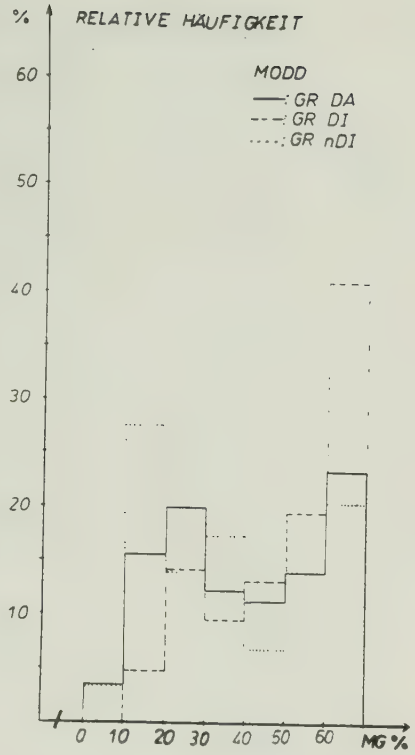


Abbildung 7: MODD

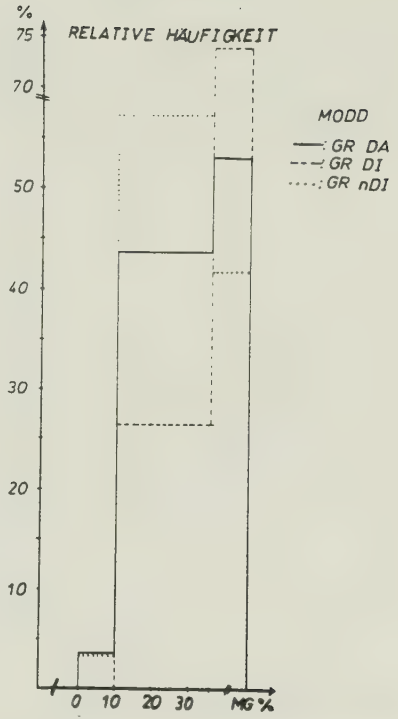


Abbildung 8: MODD (nach Molnar)

Legende zu Abbildungen 7, 8:

Mittelwerte des MODD bei den 3 Gruppen

Gr. DA: 45 ± 2,6 mg/dl, n = 115
Gr. DI: 71 ± 8,8 mg/dl, n = 42
Gr. nDI: 46 ± 7,2 mg/dl, n = 29

In den Klassen größer als 40 mg/dl ist die Rangfolge, gemessen an den Prozentanteilen, der Gruppen wie folgt:

Gr. DI - Gr. DA - Gr. nDI

Im Bereich kleiner als 20 mg/dl ist die Reihenfolge umgekehrt.

Im Normalbereich ist ein verschwindend geringer Anteil aller Gruppen vertreten.

Im Bereich der stabilen Blutzuckerstoffwechseleinstellung sind, bedingt durch die große Klassenbreite, die Patienten von nDI anteilsmäßig am stärksten vertreten. Die Gr. DI hat von allen 3 Gruppen den geringsten Anteil an stabilen und den höchsten Anteil an labilen Diabetikern.

Die Mittelwerte sind bei allen Gruppen dem Bereich der labilen Stoffwechseleinstellung zuzuordnen, dennoch sind die Mittelwerte aller 3 Gruppen signifikant verschieden.

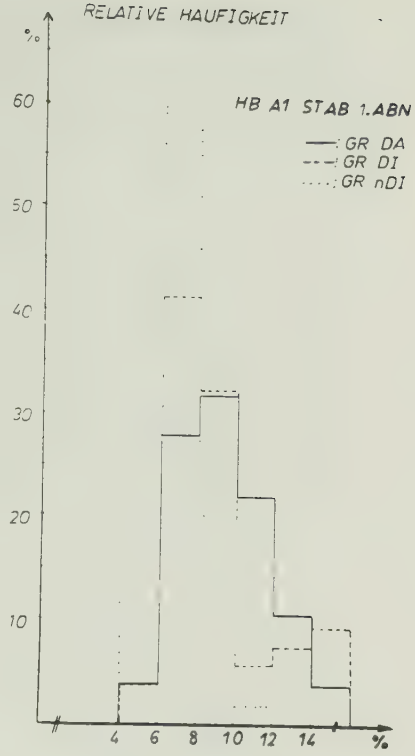


Abbildung 9: HbA1 stabiler Anteil
1. Abnahme

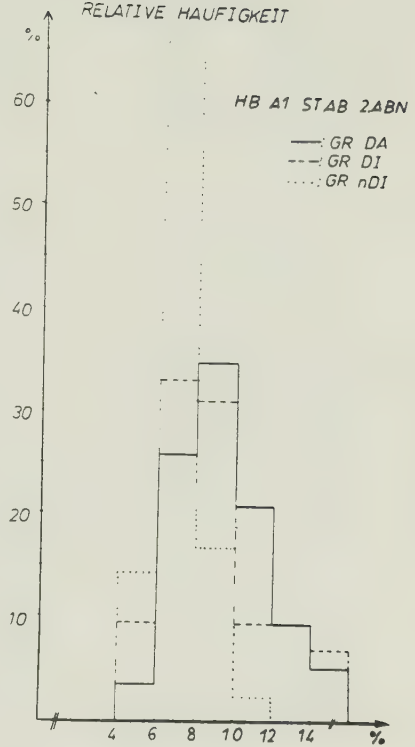


Abbildung 10: HbA1 stabiler Anteil
2. Abnahme

Legende zu Abbildung 9:

Mittelwerte des stabilen Anteils des HbA1 bei 1. Abnahme

Gr. DA: 9,5 ± 0,22 %, n = 132
Gr. DI: 9,2 ± 0,41 %, n = 53
Gr. nDI: 7,2 ± 0,15 %, n = 59

Die Gruppen nDI und DI liegen mit 65 % bzw. 40 % ihrer Werte in dem Bereich zwischen 6 % und 8 %, das heißt im Normbereich. Die Verteilung der Gr. DA ist mehr zu höheren Werten verschoben. In der Gruppe der Patienten ohne Diabetes sind im Gegensatz zu Gr. DI und DA keine Patienten mit Werten > 12 % vertreten. Der Unterschied zwischen Gr. DI und nDI ist mit $p \leq 0,05$ signifikant.

Legende zu Abbildung 10:

Mittelwerte des stabilen Anteils des HbA1 bei 2. Abnahme

Gr. DA: 9,6 ± 0,23 %, n = 115
Gr. DI: 9,1 ± 0,41 %, n = 42
Gr. nDI: 7,1 ± 0,18 %, n= 42

In den Gruppen DA und nDI haben sich gegenüber der 1. Abnahme nur minimale Veränderungen ergeben. Bei den Diabetikern auf Intensivstation gibt es zwar Veränderungen, die jedoch nicht eindeutig in eine bestimmte Richtung weisen (Abnahme der Prozentzahlen im mittleren und Anstieg sowohl im unteren als auch im oberen Wertbereich). Wie schon bei der 1. Abnahme, sind auch jetzt die Werte der Gruppe DI und nDI signifikant verschieden.

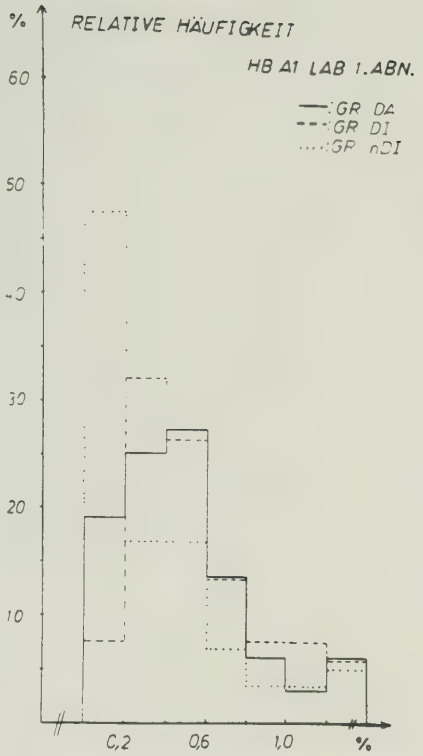


Abbildung 11: HbA1 labiler Anteil
1. Abnahme

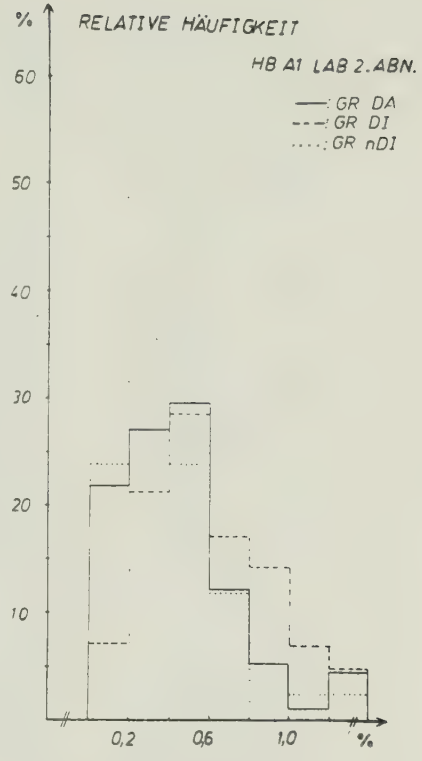


Abbildung 12: HbA1 labiler Anteil
2. Abnahme

Legende zu Abbildung 11:

Mittelwerte des labilen Anteils des HbA1 bei 1. Abnahme

Gr. DA: 0,6 % ± 0,03, n = 132
Gr. DI: 0,6 % ± 0,06, n = 53
Gr. nDI: 0,4 % ± 0,05, n = 59

Im Bereich < 0,2 % sind die Patienten ohne Diabetes anteilsmäßig am stärksten vertreten, bei den darüber liegenden Werten weisen sie den niedrigsten Prozentsatz auf. Im mittleren Bereich zwischen 0,2 % und 0,8 % ist der prozentuale Anteil der Diabetiker auf Intensiv- bzw. Allgemeinstation am größten.

Im Bereich > 0,8 % ist die Verteilung bei allen 3 Gruppen annähernd gleich. Der Unterschied der Mittelwerte zwischen den Gruppen DI und nDI ist signifikant.

Legende zu Abbildung 12:

Mittelwerte des labilen Anteils des HbA1 bei 2. Abnahme

Gr. DA: 0,5 ± 0,04 %, n = 115
Gr. DI: 0,7 ± 0,07 %, n = 42
Gr. nDI: 0,4 ± 0,05 %, n = 42

Die Gruppe der Patienten ohne Diabetes zeigt im Bereich bis 0,4 % die höchsten und oberhalb 0,4 % die niedrigsten Prozentzahlen. In den Klassen über 0,6 % liegt der Prozentsatz der Diabetiker auf Intensivstation über dem der Diabetiker auf Allgemeinstation. Signifikante Unterschiede treten sowohl zwischen den Gruppen DI und nDI als auch zwischen den Gruppen DA und DI auf.

Die Verteilung der Gruppe DA hat sich gegenüber der 1. Abnahme nur gering verändert, der Mittelwert ist um 0,1 % gestiegen. Die relativen Häufigkeiten zeigen bei der Gr. DI eine deutliche Verschiebung in die Klassen mit hohen Werten. Bei der Gr. nDI resultiert aus der starken Abnahme in der Klasse < 0,2 % eine prozentuale Zunahme der relativen Häufigkeit im Bereich zwischen 0,2 % und 0,8 %.

Abbildung 13: HbA1 gesamt
1. Abnahme

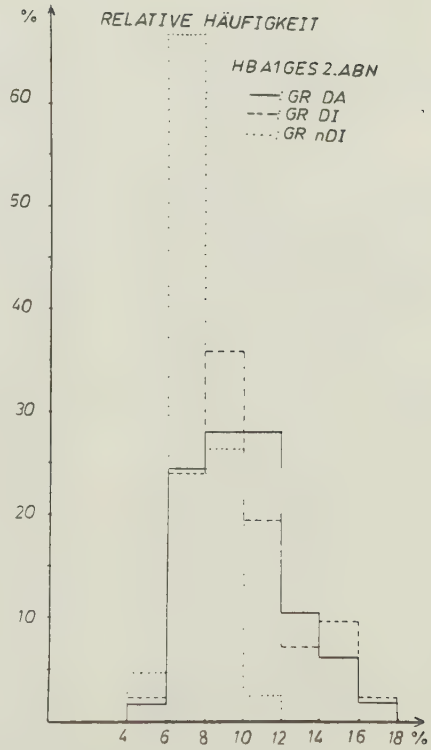


Abbildung 14: HbA1 gesamt
2. Abnahme

Legende zu Abbildung 13:

Mittelwerte des Gesamt-HbA1 bei 1. Abnahme

Gr. DA: 10,1 ± 0,23 %, n = 132
Gr. DI: 9,8 ± 0,42 %, n = 53
Gr. nDI: 7,6 ± 0,15 %, n = 59

Im Bereich<7,8 %, der für die Med. Univ. Klinik Tübingen als Normbereich angegeben wird, liegen in den Gruppen DA und DI jeweils etwa 20 % der Patienten. In der Gruppe nDI wird ein Prozentsatz von über 60 % erreicht. Somit liegen 90 % der Patienten dieser Gruppe zwischen 6 % und 10 %. Den größten Prozentsatz an Diabetikern, sowohl der Allgemein- als auch der Intensivstation, weist die Klasse von 8 - 10 % auf. In der nächsthöheren Klasse gibt es zwischen Diabetikern auf Allgemeinstation und Diabetikern auf Intensivstation nur geringe Unterschiede in der relativen Häufigkeitsverteilung. Die Gruppe der Diabetiker auf Allgemeinstation liegt aber in der prozentualen Häufigkeit in den einzelnen Klassen im Durchschnitt höher als die Gruppe der Diabetiker auf Intensivstation. Signifikante Unterschiede gibt es zwischen den Mittelwerten der Gr. nDI und DI.

Legende zu Abbildung 14:

Mittelwerte des Gesamt-HbA1 bei 2. Abnahme

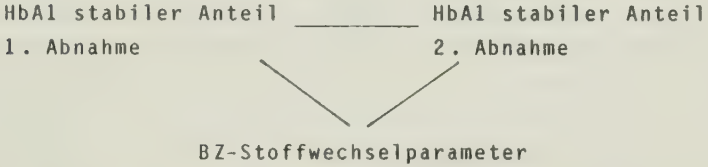
Gr. DA: 10,1 ± 0,24 %, n = 115
Gr. DI: 9,8 ± 0,41 %, n = 42
Gr. nDI: 7,5 ± 0,17 %, n = 42

Zwischen 1. und 2. Abnahme gibt es in der Gr. nDI keine Veränderungen der Werteverteilung. Die Abnahme des prozentualen Anteils der Gruppe DA in der Klasse von 8 - 10 % verteilt sich fast zu gleichen Anteilen auf die nächsthöheren bzw. nächstniedrigeren Klassen und bewirkt doch einen Anstieg der relativen Häufigkeit. Bei der Gr. DI ergeben sich im Verlauf einer Woche insgesamt keine wesentlichen Veränderungen, lediglich in den obersten Klassen treten stärkere Schwankungen der Prozentzahlen auf.

Wie bei der 1. Abnahme sind auch hier die Mittelwerte der Gr. DI und nDI signifikant unterschiedlich.

3.1.3. Überprüfung der Abhängigkeit zwischen den Stoffwechselparametern zur Einschätzung der Diabeteseinstellung und den einzelnen HbA1-Fraktionen

Die Stoffwechselparameter zur Einschätzung der Diabeteseinstellung sind im einzelnen: MAGE, MBG, Glykämiewert und M-Wert. Aus Tabelle 6 gehen bei Gr. DA und DI aufgrund signifikanter Korrelationskoeffizienten folgende Abhängigkeitsverhältnisse hervor:



Zur Klärung der gegenseitigen Beeinflussung werden die partiellen Korrelationskoeffizienten errechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 aufgeführt. Entsprechende Überlegungen gelten auch für den labilen HbA1-Anteil.

3.1.3.1. Korrelationen der MBG mit den HbA1-Anteilen

Die Korrelationen zwischen MBG und HbA1 stabiler Anteil bzw. MBG und Gesamt-HbA1 sind etwa auf gleichem Niveau signifikant. Daher kann man sich in der Beschreibung der Ergebnisse auf den stabilen HbA1-Anteil beschränken. Positiv signifikante Abhängigkeiten ergeben sich zwischen MBG und dem stabilen Anteil bei 1. und 2. Abnahme in den Patienten-Gruppen mit Diabetes. Berücksichtigt man jedoch den partiellen Korrelationskoeffizienten, dann bleiben nur noch die Beziehungen zwischen dem stabilen Anteil bei 2. Abnahme und MBG signifikant.

Bei der Gruppe der Nichtdiabetiker auf Intensivstation sind keine signifikanten Beziehungen nachweisbar. Der labile HbA1-Anteil korreliert nur bei 1. Abnahme und nur bei den Diabetikern mit dem MBG signifikant.

3.1.3.2. Korrelationen des Glykämie- bzw. M-Wert mit den HbA1-Anteilen

Bei den Korrelationen dieser Parameter ergeben sich die gleichen Beziehungen wie bei der Korrelation der MBG mit den HbA1-Werten.

3.1.3.3. Korrelationen des MAGE mit den HbA1-Anteilen

Die Beziehungen zwischen MAGE und den stabilen HbA1-Anteilen beider Abnahmen sind nur bei den Diabetikern signifikant. Berechnet man den partiellen Korrelationseffizienten bei konstant gehaltenem stabilem Anteil bei 2. bzw. 1. Abnahme, so ergibt sich nur noch zwischen dem stabilen Anteil bei 1. Abnahme und dem MAGE bei der Gruppe der Diabetiker auf Intensivstation eine signifikante Abhängigkeit.

Bei den Korrelationen des labilen HbA1-Anteils mit dem MAGE ergeben sich nur bei den Diabetikern bei 1. Abnahme positive Signifikanzen. Unter Berücksichtigung des partiellen Korrelationseffizienten bestätigt sich dieses Ergebnis.

3.1.3.4. Korrelationen des MODD mit den HbA1-Anteilen

In der Gruppe nDI bestehen keine signifikanten Abhängigkeiten der Parameter voneinander, während sich bei der Auswertung der Ergebnisse in den Diabetikergruppen signifikante Korrelationen zwischen den stabilen HbA1-Anteilen beider Abnahmen und MODD ergeben. Berechnet man den partiellen Korrelationskoeffizienten, bleibt nur noch eine signifikante Beziehung zwischen dem stabilen Anteil bei 2. Abnahme und MODD bestehen.

Bei den Korrelationen des MODD mit den labilen HbA1-Anteilen erhält man einen signifikanten Zusammenhang nur zwischen MODD und dem labilen Anteil bei 1. Abnahme in den Diabetikergruppen. Schließt man den Einfluß des labilen Anteils bei 2. Abnahme aus, bleibt nur noch die Beziehung MODD mit labilem Anteil 1. Abnahme signifikant.

x	HbA1	stab.	1.Abn.	HbA1	lab.	1.Abn.	HbA1	ges.	1.Abn.
log y	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA
MAGE	o	+	+	o	+	+	o	+	+
M-WERT	o	+	+	o	+	+	o	+	+
MBG	o	+	+	o	+	+	o	+	+
MBG-S	o	+	+	o	+	+	o	+	+
Glykämiewert	o	+	+	o	+	+	o	+	+
MODD	o	+	+	o	+	o	o	+	+

x	HbA1	stab.	2.Abn.	HbA1	lab.	2.Abn.	HbA1	ges.	2.Abn.
log y	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA
MAGE	o	+	+	o	+	o	o	+	+
M-WERT	o	+	+	o	o	o	o	+	+
MBG	o	+	+	o	o	o	o	+	+
MBG-S	o	+	+	o	o	o	o	+	+
Glykämiewert	o	+	+	o	o	o	o	+	+
MODD	o	+	+	o	o	o	o	+	+

Tab. 6: Darstellung der signifikanten Korrelationen. Signifikante sind mit + und nicht signifikante Korrelationen mit o gekennzeichnet. Die genauen Korrelationskoeffizienten können dem Anhang auf S. 118 entnommen werden.

x	HbA1 stabil 1. Abn.				HbA1 labil 1. Abn.			
	nDI	DI	DA		nDI	DI	DA	
log y	r	r	r	konst. Variable	r	r	r	konst. Variable
MAGE	-0,09	0,03	0,25 +	HbA1 stab. 2.Abn.	0,18	0,62 +	0,22 +	HbA1 lab. 2.Abn.
M-Wert	-0,23	-0,09	0,15	HbA1 stab. 2.Abn.	0,02	0,51 +	0,25 +	HbA1 lab. 2.Abn.
MBG	-0,24	-0,19	0,10	HbA1 stab. 2.Abn.	0,33	0,46 +	0,29 +	HbA1 lab. 2.Abn.
Glykämiewert	-0,19	-0,05	0,19	HbA1 stab. 2.Abn.	0,27	0,61 +	0,28 +	HbA1 lab. 2.Abn.
MODD	-0,16	-0,20	0,11	HbA1 stab. 2.Abn.	0,11	0,40 +	0,10	HbA1 lab. 2.Abn.

x	HbA1 stabil 2. Abn.				HbA1 labil 2. Abn.			
	nDI	DI	DA		nDI	DI	DA	
log y	r	r	r	konst. Variable	r	r	r	konst. Variable
MAGE	0,13	0,25	0,05	HbA1 stab. 1.Abn.	0,07	-0,24	-0,09	HbA1 lab. 1.Abn.
M-Wert	0,07	0,46 +	0,27 +	HbA1 stab. 1.Abn.	-0,03	-0,23	0,09	HbA1 lab. 1.Abn.
MBG	0,36	0,55 +	0,41 +	HbA1 stab. 1.Abn.	0,16	-0,29	0,05	HbA1 lab. 1.Abn.
Glykämiewert	0,25	0,46 +	0,32 +	HbA1 stab. 1.Abn.	0,11	-0,28	0,04	HbA1 lab. 1.Abn.
MODD	0,10	0,42 +	0,15	HbA1 stab. 1.Abn.	-0,13	-0,10	-0,03	HbA1 lab. 1.Abn.

Tab. 7: Darstellung der partiellen Korrelationskoeffizienten zwischen den Stoffwechselparametern und den HbA1-Anteilen. Abkürzungen: nDI=Patienten ohne Diabetes auf Intensivstation, DI=Diabetiker auf Intensivstation, DA=Diabetiker auf Allgemeinstation, r=partieller Korrelationskoeffizient, +=$p \leq 0{,}05$. Bedingungen: MODD > 0, HbA1 gesamt 2.Abn. > 0, TT3/RT3 2.Abn. > 0, TT4 x RT3 2.Abn. > 0.
Anzahlen n: nDI=26, DI=36, DA=108

3.2. Verhalten der einzelnen HbA1-Anteile im Verlauf einer Woche unter Berücksichtigung der MBG und des MAGE

Legende zu Abbildungen 15, 16:

Die Mittelwerte der HbA1-Anteile als auch die des MAGE und der MBG können der Tab. 5 entnommen werden.

Der stabile HbA1-Anteil der Gruppe DA steigt von der 1. zur 2. Abnahme nach 1 Woche an. In der Gruppe der Diabetiker auf Intensivstation fällt der stabile Anteil dagegen von der 1. zur 2. Abnahme ab.

Bei der Gruppe der Patienten ohne Diabetes ergibt sich im Verlauf einer Woche keine Änderung des labilen Anteils des HbA1, der stabile Anteil fällt leicht ab.
Die Gruppe der Patienten ohne Diabetes auf Intensivstation liegt mit den Mittelwerten des MBG und des MAGE, als auch mit den Mittelwerten des labilen und stabilen Anteils des HbA1 signifikant unter denen der Gruppe DI und nicht signifikant unter denen der Gruppe DA.

Die labilen HbA1-Anteile sind bei Aufnahme in der Gr. DA und DI gleich groß, in der Gruppe der Patienten ohne Diabetes deutlich niedriger als in den vorher genannten Gruppen. Im Verlauf der 1. Behandlungswoche fällt der Mittelwert des labilen HbA1-Anteils in der Gr. DA ab, während in der Gruppe DI der Mittelwert von 0,6 % auf 0,7 % ansteigt. Da sich die Werte des Gesamt-HbA1 von 1. zu 2. Abnahme nicht veränderten, wurde auf eine Abbildung verzichtet.

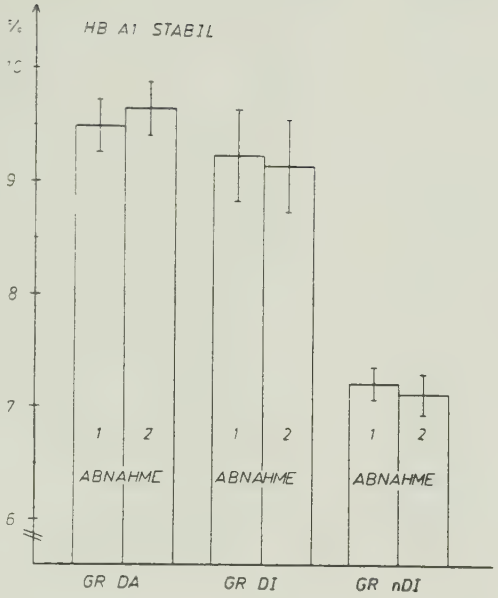


Abbildung 15: Mittelwerte des stabilen HbA1-Anteils bei beiden Abnahmen

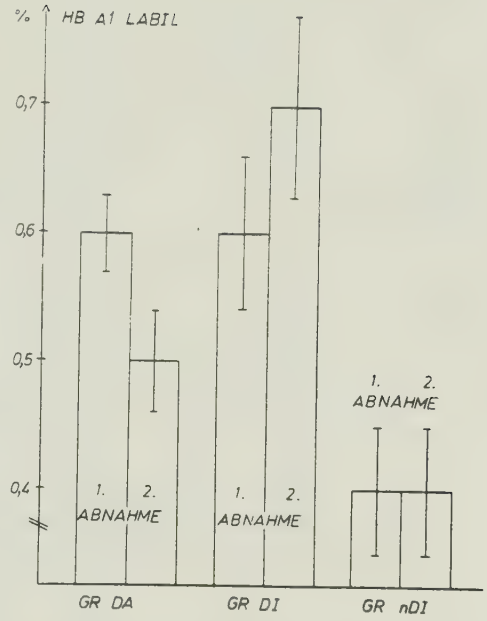


Abbildung 16: Mittelwerte des labilen HbA1-Anteils bei beiden Abnahmen

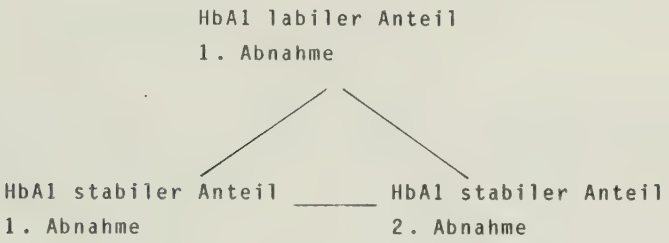
3.3. Zusammenhänge zwischen stabilem und labilem Anteil des HbA1
Überprüfung der Abhängigkeit der einzelnen HbA1-Anteile bei 1. und 2. Abnahme

Zwischen der 1. und 2. Abnahme besteht sowohl bei der stabilen HbA1-Fraktion als auch beim Gesamt-HbA1 in jeder der drei Gruppen eine positive signifikante Beziehung. Bei der Korrelation der labilen HbA1-Fraktion der 1. Abnahme mit der labilen Fraktion der 2. Abnahme ergibt sich bei keiner der drei Gruppen eine signifikante Abhängigkeit. Korreliert man die stabile HbA1-Fraktion mit der labilen bei 1. Abnahme, so zeigen sich bei den Gruppen der Diabetiker auf Intensiv- und Allgemeinstation signifikant positive Koeffizienten. Die Berechnung des partiellen Korrelationskoeffizienten zwischen labilem und stabilem Anteil bei 1. Abnahme (bei konstantem stabilen Anteil der 2. Abnahme) ist nicht sinnvoll, da ein rückwirkender Einfluß des stabilen Anteils der 2. Abnahme auf den labilen und stabilen Anteil der 1. Abnahme unmöglich ist.

Bei der Gruppe der Nichtdiabetiker ist keine signifikante Beziehung vorhanden. Die stabile HbA1-Fraktion der 2. Abnahme weist bei keiner der drei Gruppen eine signifikante Abhängigkeit von der labilen Fraktion der 2. Abnahme auf.

Untersucht man die Beziehungen zwischen dem stabilen Anteil des HbA1 der 2. Abnahme und dem labilen Anteil der 1. Abnahme auf Signifikanz, so erhält man folgendes Ergebnis: Bei allen Diabetikern, sowohl bei denen der Allgemeinstation als auch bei denen der Intensivstation, zeigt sich ein positiver signifikanter Zusammenhang zwischen den obigen HbA1-Anteilen.

Entsprechend den Erläuterungen auf S. 23 ergeben sich auch hier folgende Beeinflussungsmöglichkeiten:



Eine Klärung der Abhängigkeitsverhältnisse ist durch Berechnung des partiellen Korrelationskoeffizienten möglich.

Berechnet man den partiellen Korrelationskoeffizienten für die Beziehung zwischen dem stabilen Anteil der 2. Abnahme und dem labilen Anteil der 1. Abnahme, so sind diese Korrelationen nicht mehr signifikant. Dies zeigt, daß die Korrelation zwischen dem labilen Anteil der 1. Abnahme und dem stabilen Anteil der 2. Abnahme auf einer gemeinsamen Beeinflussung durch den stabilen Anteil der 1. Abnahme beruht.

Variable 1	Variable 2	konst. Variable	nDI r	DI r	DA r
HbA1 stabil 1. Abn.	HbA1 stabil 2. Abn.	-	0,59 +	0,91 +	0,85 +
HbA1 labil 1. Abn.	HbA1 labil 2. Abn.	-	0,07	0,08	0,06
HbA1 gesamt 1. Abn.	HbA1 gesamt 2. Abn.	-	0,62 +	0,89 +	0,85 +
HbA1 stabil 1. Abn.	HbA1 labil 1. Abn.	-	-0,09	0,50 +	0,22 +
HbA1 stabil 2. Abn.	HbA1 labil 2. Abn.	-	-0,16	-0,18	0,13
HbA1 stabil 2. Abn.	HbA1 labil 1. Abn.	-	0,14	0,50 +	0,22 +
HbA1 gesamt 2. Abn.	HbA1 labil 1. Abn.	-	0,14	0,50 +	0,22 +
HbA1 stabil 2. Abn.	HbA1 labil 1. Abn.	HbA1 stabil 1.Abn.	0,24	0,13	0,06
HbA1 stabil 1. Abn.	HbA1 stabil 2. Abn.	HbA1 labil 1.Abn.	0,61 +	0,88 +	0,84 +

Tab. 8: Korrelationen der HbA1-Anteile untereinander (in den letzten zwei Zeilen partielle Korrelationskoeffizienten).

Abkürzungen: nDI=Patienten ohne Diabetes DI=Diabetiker auf Intensivstation
DA= Diabetiker auf Allgemeinstation + =$p \leq 0,05$

Bedingungen: MODD > 0, TT3/RT3 2. Abn. > 0, TT3xRT3 2. Abn. > 0, HbA1 gesamt 2. Abn. > 0

Anzahlen: nDI = 26, DI = 36, DA = 108

3.4. Zusammenhang zwischen den Schilddrüsenparametern und den HbA1-Fraktionen

3.4.1. Darstellung der Schilddrüsenhormone und signifikante Unterschiede (Tab. 9)

Betrachtet man die Mittelwerte der einzelnen Schilddrüsenhormonkonzentrationen bei 1. und 2. Abnahme in den drei Gruppen, so stellt man fest, daß in der Gruppe der Diabetiker auf Intensivstation die Mittelwerte durchweg auf dem niedrigsten Niveau liegen. Die Diabetiker auf Allgemeinstation liegen mit ihren Mittelwerten am höchsten, die Gruppe der Nichtdiabetiker liegt zwischen den beiden anderen Gruppen.

Zwischen den Mittelwerten der Schilddrüsenparameter in den Gruppen der Diabetiker auf Allgemeinstation und der Diabetiker auf Intensivstation treten durchweg signifikante Unterschiede auf, während sich zwischen den Mittelwerten der Gruppe der Diabetiker auf Intensivstation und denen der Gruppe der Patienten ohne Diabetes auf Intensivstation keine Signifikanzen ergeben.

Die Mittelwerte der Quotienten TT3 / RT3 sind zwischen allen drei Gruppen signifikant unterschiedlich, sowohl bei 1. als auch bei 2. Abnahme. Die Mittelwerte der Gruppe der Diabetiker auf Allgemeinstation liegen wieder am höchsten, die der Diabetiker auf Intensivstation am niedrigsten.

3.4.2. Darstellung der Korrelationen zwischen den HbA1-Fraktionen und den Schilddrüsenparametern (Tabellen 10, 11)

In der Gruppe nDI zeigt keiner der Schilddrüsenparameter, weder bei der 1. noch bei der 2. Abnahme, eine signifikante Abhängigkeit von den einzelnen HbA1-Fraktionen.

TT4 korreliert bei 1. Abnahme in der Gruppe der Diabetiker auf Intensivstation nur mit dem labilen HbA1-Anteil signifikant negativ; bei der zweiten Abnahme ergibt sich keine signifikante Beziehung.

TT3 zeigt bei der 1. Abnahme in keiner der drei Gruppen eine signifikante Abhängigkeit von den HbA1-Fraktionen. Bei der 2. Abnahme besteht in der Gr. DI zwischen dem stabilen Anteil bzw. dem Gesamt-HbA1 ein signifikant negativer Zusammenhang mit dem TT3.

Die gleichen Verhältnisse wie bei TT3 finden sich bei FT3.

Bei der 1. Abnahme korreliert also, wenn überhaupt, nur der labile Anteil des HbA1 mit den Schilddrüsenwerten, bei der 2. Abnahme nur der stabile Anteil bzw. das Gesamt-HbA1.

	Gr. DI		Gr. nDI		Gr. DA	
TT4 1. Abn. ug/dl	7,0 ± 0,37	(55) +	8,9 ± 0,23	(132) +	7,4 ± 0,31	(59)
TT4 2. Abn. ug/dl	7,5 ± 0,46	(45) +	10,1 ± 0,30	(113) +	8,3 ± 0,43	(46)
FT4 1. Abn. ng/dl	1,48 ± 0,07	(53) +	1,7 ± 0,04	(132) +	1,5 ± 0,05	(59)
FT4 2. Abn. ng/dl	1,48 ± 0,09	(45) +	1,8 ± 0,04	(113) +	1,5 ± 0,06	(46)
TT3 1. Abn. ng/dl	90,2 ± 5,41	(53) +	132,7 ± 4,41	(132) +	98,6 ± 5,96	(59)
TT3 2. Abn. ng/dl	92,3 ± 6,61	(45) +	134,3 ± 4,40	(113) +	107,7 ± 5,88	(46)
FT3 1. Abn. pg/dl	294,4 ± 22,39	(53)	368,5 ± 14,50	(132)	271,8 ±14,37	(59)
FT3 2. Abn. pg/dl	263,0 ± 24,84	(45) +	350,2 ± 11,74	(114) +	297,9 ±18,53	(46)
RT3 1. Abn. ng/dl	42,3 ± 2,51	(52) +	30,7 ± 1,24	(132) +	35,7 ± 2,48	(59)
RT3 2. Abn. ng/dl	40,8 ± 2,68	(42) +	32,8 ± 1,66	(113) +	39,7 ± 5,82	(46)
TBG 1. Abn. mg/dl	2,4 ± 0,07	(53) +	2,7 ± 0,06	(132) +	2,5 ± 0,09	(59)
TBG 2. Abn. mg/dl	2,6 ± 0,11	(45) +	2,9 ± 0,06	(112) +	2,7 ± 0,09	(46)
TT3/RT3 1. Abn.	2,6 ± 0,29	(51) +§	5,1 ± 0,25	(130) +	3,6 ± 0,38	(59) §
TT3/RT3 2. Abn.	2,8 ± 0,34	(41) +§	5,1 ± 0,28	(112) +	4,1 ± 0,37	(45) §
TT4 x RT3 1. Abn.	313 ± 28,92	(50)	295 ± 16,99	(131)	259 ±20,01	(59)
TT4 x RT3 2. Abn.	309 ± 30,65	(40)	349 ± 22,53	(112)	294 ±29,36	(45)

Tab. 9: Darstellung der Schilddrüsenhormonkonzentrationen und signifikante Unterschiede.
DA=Diabetiker auf der Allgemeinstation, DI=Diabetiker auf der Intensivstation,
nDI= Patienten ohne Diabetes auf der Intensivstation.
Angegeben: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ (n) & = $p \leq 0,05$ beim Vergleich DI-nDI + = $p \leq 0,05$ beim Vergleich DI-DA

y	TT4 1. Abn.			FT4 1. Abn.			log TT3 1. Abn.			log FT3 1.Abn.		
x	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA
HbA1 stab. 1. Abn.	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
HbA1 lab. 1. Abn.	o	+	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
HbA1 ges. 1. Abn.	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o

y	TT4 2. Abn.			FT4 2. Abn.			log TT3 2. Abn-			log FT3 2. Abn.		
x	nDI	DI	DA	nDI	DI		nDI	DI	DA	nDI	DI	DA
HbA1 stab. 2. Abn.	o	o	o	o	o	o	o	+	o	o	+	o
HbA1 lab. 2. Abn.	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
HbA1 ges. 2. Abn.	o	o	o	o	o	o	o	+	o	o	+	o

y	log RT3 1. Abn.			log TT3/RT3 1. Abn.			log TT4xRT3 1. Abn.			TBG 1. Abn.		
x	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA
HbA1 stab. 1. Abn.	o	o	o	+	o	o	o	o	o	o	o	+
HbA1 lab. 1. Abn.	o	+	o	+	o	o	o	+	o	o	+	o
HbA1 ges. 1. Abn.	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o

y	log RT3 2. Abn.			log TT3/RT3 2. Abn.			log TT4xRT3 2. Abn.			TBG 2. Abn.		
x	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA
HbA1 stab. 2. Abn.	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	+
HbA1 lab. 2. Abn.	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o
HbA1 ges. 2. Abn.	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	+

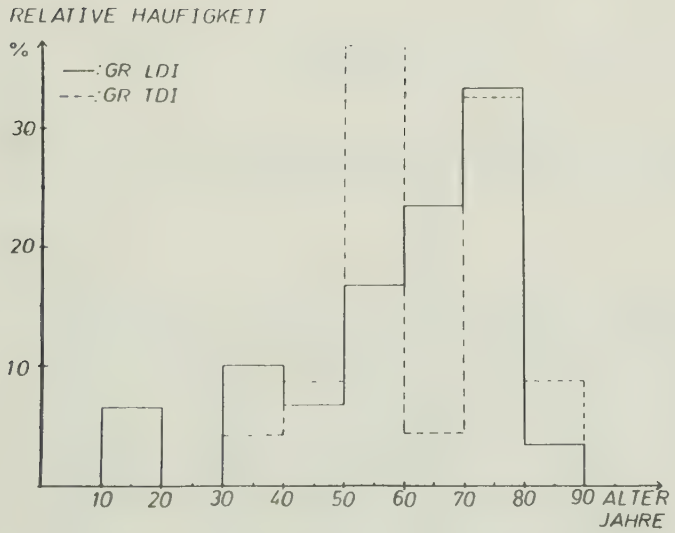
Tab. 10: Darstellung der signifikanten Korrelationen zwischen HbA1-Anteilen und Schilddrüsenhormonkonzentrationen. Signifikante Korrelationen sind mit +, nicht signifikante mit o gekennzeichnet. Die genauen Korrelations-

3.5. Prognostische Bedeutung der HbA1-Werte auf der Intensivstation

3.5.1. Ergebnisse der Gruppen LDI und TDI

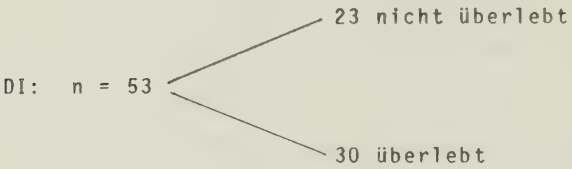
Abbildung 17: Altersverteilung der Gruppen TDI und LDI
Verteilung der Patienten auf 8 verschiedene Altersklassen

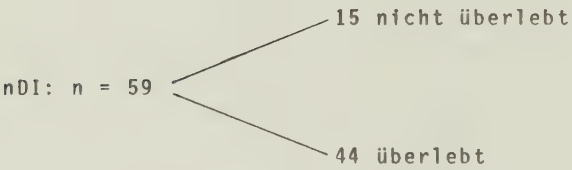
Gr. LDI $\bar{x}$ = 60,5 $\pm$ 2,93 Jahre, n = 30
Gr. TDI $\bar{x}$ = 64,4 $\pm$ 2,85 Jahre, n = 23



3.5.1.1. Klinischer Befund:

Nach dem klinischen Befund sind die Patienten der Gruppe TDI sowohl bei Aufnahme als auch nach 1 Woche in signifikant schlechterem Zustand als die Patienten der überlebenden Gruppe LDI.





Die Diabetiker weisen gegenüber den Patienten ohne Diabetes eine signifikant höhere Letalitätsrate auf.

Variable	Gr. LDI		Gr. LnDI		Gr. TDI		Gr. TnDI	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Allgemeinzustand bei Aufnahme (bA)								
gut	5 +	16,7	12 +	27,3	1	4,3	3	20,0
mittel	10	33,3	20	45,5	5	21,7	3	20,0
schlecht	15 +	50,0	12 +	27,3	17	73,9	9	60,0
Bewußtseinslage (bA)								
normale Bewußtseinslage	27 §	90,0	41 &	93,2	16 §	79,6	11 &	73,3
Koma	3 §	10,0	3 &	6,8	7 §	20,4	4 &	26,6
Atmung bei Aufnahme: normal	17	56,7	32 &	72,7	9	39,9	7 &	46,7
pathologisch	13	43,3	12 &	17,3	14	60,9	8 &	53,3
Schock bei Aufnahme: kein Schock	27 §	90,0	42 &	95,5	12 *§	52,2	12 *&	80,0
Schock	3 §	10,0	2 &	4,5	11 *§	47,8	3 *&	20,0
Allgemeinzustand bei 2. Abn.: gut	15 §+	50,0	25 +&	57,0	4 §	17,4	3 &	20,0
mittel	10	33,3	16	36,4	1	4,3	2	13,3
schlecht	5 §+	16,7	3 +&	6,8	18 §	78,3	10 &	66,7
Bewußtseinslage bei 2. Abnahme:								
normale Bewußtseinslage	30 §	100,0	44 &	100,0	15 §	75,3	9 &	60,0
Koma	0 §	0,0	0 &	0,0	8 §	34,7	6 &	40,0
Atmung bei 2. Abnahme: normal	27 §	90,0	35 &	79,5	7 §	30,4	6 &	40,0
pathologisch	3 §	10,0	9 &	20,5	16 §	69,6	9 &	60,0

Tab. 11: Gemeinsame Darstellung der klinischen Daten der einzelnen Gruppen und signifikante Unterschiede. Beim Allgemeinzustand werden zur Signifikanzprüfung nur die Extreme gut und schlecht verwendet. n betrug bei LDI 30, bei LnDI 44, bei TDI 23 und bei TnDI 15.

+=$p \leq 0,05$ beim Vergleich LDI-LnDI

&=$p \leq 0,05$ beim Vergleich TnDI-LnDI

*=$p \leq 0,05$ beim Vergleich TDI-TnDI

§=$p \leq 0,05$ beim Vergleich TDI-LDI

Variable	Gr. LDI		Gr. TDI	
	n	%	n	%
Diabetes Typ I	6	20,0	6	26,1
Typ II	12	40,0	8	34,8
andere Formen	12	40,0	9	39,1
Diabetesdauer $\bar{x}$ in Jahren	9,5 ±	1,60 (10)	10,9 ±	2,33 (
Insulintherapie	8 §	27,00	14 §	61,00
Dauer in Jahren	8,8 ±	1,39 (5)	7,5 ±	1,75 (
Dosis bei 1. Abn. in IE	48,8		40,7	
bei 2. Abn. in IE	36,2		40,5	
Hyperglykämie bei Aufnahme	24	80,0	18	78,3
Hypoglykämie bei Aufnahme	0	0,0	1	4,3

Tab. 12: Darstellung der diabetesspezifischen Daten der beiden Gruppen mit Diabetikern und signifikante Unterschiede.

§=$p \leq 0,05$ bei Vergleich LDI-TDI

Die prozentualen Anteile der Patienten mit verschiedenen Diabetesformen sind in den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. In der Gruppe der überlebenden Diabetiker auf Intensivstation wurden 27 % der Patienten mit Insulin therapiert. In der Diabetikergruppe, die nicht überlebte, erhielten 61 % der Patienten eine Insulintherapie.

3.5.1.2. Führende klinische Diagnose

Tab. 13: Angegeben sind relative und absolute Häufigkeiten.

	LDI			TDI	
	absolute Häufigkeit	relative		absolute Häufigkeit	relative
Herz	16	53,3 %	Herz	12	51,6 %
Lunge	5	16,7 %	Lunge	3	13,0 %
Diabetes m.	2	6,7 %			

3.5.1.3. Laborchemische Parameter

In den Abbildungen 18 bis 21 repräsentieren die durchgezogenen Linien die Häufigkeitsverteilung der Gruppe LDI, die gestrichelten Linien die der Gruppe TDI. In Tabelle 15 sind die Mittelwerte und signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen TDI und LDI aufgeführt.

	LDI	TDI	LnDI	TnDI
Hb A1 stabil 1. Abn. in %	9,4 ± 0,57 (30) §	9,0 ± 0,58 (23) "	7,3 ± 0,18 (44) §	7,1 ± 0,25 (15) "
Hb A1 labil 1. Abn. in %	0,6 ± 0,09 (30) §	0,6 ± 0,07 (23)	0,4 ± 0,06 (44) §	0,4 ± 0,08 (15)
Hb A1 gesamt 1. Abn. in %	10,0 ± 0,60 (30) §	9,6 ± 0,59 (23) "	7,7 ± 0,19 (44) §	7,5 ± 0,22 (15) "
Hb A1 stabil 2. Abn. in %	8,9 ± 0,50 (29) §	9,5 ± 0,74 (13) "	6,9 ± 0,20 (34) §	7,7 ± 0,35 (8) "
Hb A1 labil 2. Abn. in %	0,7 ± 0,09 (29) &	0,7 ± 0,11 (13)	0,4 ± 0,05 (34) §	0,4 ± 0,08 (8)
Hb A1 gesamt 2. Abn. in %	9,6 ± 0,49 (29) §	10,2 ± 0,74 (13) "	7,3 ± 0,19 (34) §	8,1 ± 0,33 (8) "

Tab. 14: Darstellung der HbA1-Werte bei den vier Gruppen LDI, LnDI, TDI und signifikante Unterschiede.

Abkürzungen: LDI = überlebende Diabetiker der Intensivstation
LnDI = überlebende Patienten ohne Diabetes der Intensivstation
TDI = nicht überlebende Diabetiker der Intensivstation
TnDI = nicht überlebende Patienten ohne Diabetes der Intensivstation

Angegeben: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ (n)

& = $p \leq 0,05$ beim Vergleich LDI-TDI
§ = $p \leq 0,05$ beim Vergleich LDI-LnDI
+ = $p \leq 0,05$ beim Vergleich LnDI-TnDI
" = $p \leq 0,05$ beim Vergleich TDI-TnDI

	LDI	TDI	LnDI	TnDI
Mage in mg%	100 ± 13,5 (30) §	116 ± 15,3 (22)	53 ± 6,9 (43)+§	81 ± 12,5 (15)+
M-Wert	29 ± 5,2 (30) §	55 ± 9,9 (22)	9 ± 1,7 (42)+§	62 ± 45,9 (15)+
MBG in mg%	176 ± 11,2 (30)&§	240 ± 16,3 (22)&"	112 ± 24,1 (43)+§	162 ± 8,3 (15)+"
Glykämiewert	273 ± 21,3 (30) §	338 ± 25,0 (22) "	150 ± 5,8 (43)+§	225 ± 15,6 (15)+"
MODD in mg%	60 ± 7,6 (27)	91 ± 19,9 (15)	42 ± 8,0 (23)	60 ± 16,6 (6)
Mage	nicht stabil §	nicht stabil	normal +§	stabil +
M-Wert	gut §	schlecht	normal +§	schlecht +
Glykämiewert	befriedigend §	ungenügend"	gut + §	befriedigend +"
MODD	labil	labil	labil	labil

Tab. 15: Darstellung der Stoffwechselparameter bei Diabetikern auf der Intensivstation (LDI), bei den gestorbenen Diabetikern der Intensivstation (TDI), bei den überlebenden Patienten ohne Diabetes der Intensivstation (LnDI), bei den gestorbenen Patienten ohne Diabetes der Intensivstation (TnDI) und signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.
Angegeben: $\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$ (n)

& = $p \leq 0,05$ beim Vergleich LDI-TDI
§ = $p \leq 0,05$ beim Vergleich LDI-LnDI
+ = $p \leq 0,05$ beim Vergleich LnDI-TnDI
" = $p \leq 0,05$ beim Vergleich TDI-TnDI

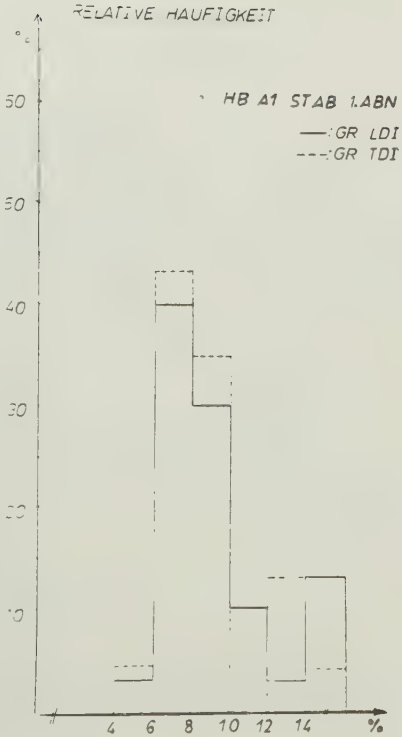


Abbildung 18: HbA1 stabiler Anteil
bei 1. Abnahme

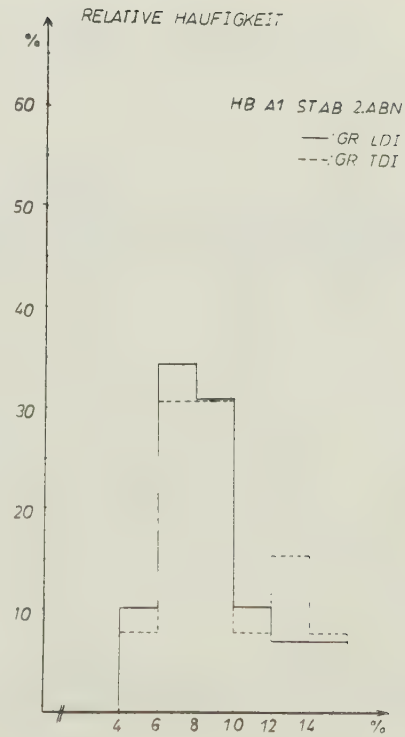


Abbildung 19: HbA1 stabiler Anteil
bei 2. Abnahme

Legende zu Abbildungen 18, 19:

Mittelwerte des stabilen Anteils des HbA1 bei 1. und 2. Abnahme

1. Abnahme

Gr. LDI: 9,4 $\pm$ 0,57 %, n = 30
Gr. TDI: 9,0 $\pm$ 0,58 %, n = 23

2. Abnahme

Gr. LDI: 8,9 $\pm$ 0,50 %, n = 29
Gr. TDI: 9,5 $\pm$ 0,74 %, n = 13

Zwischen den stabilen Anteilen des HbA1 in beiden Gruppen ergeben sich weder bei 1. noch bei 2. Abnahme signifikante Unterschiede. Die Verteilung ist nahezu gleich.

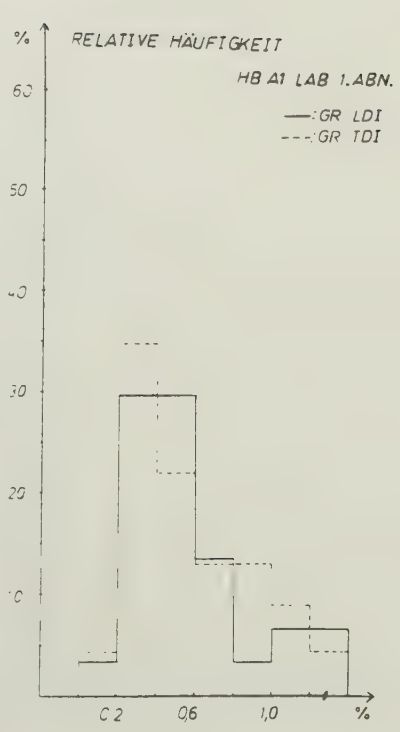


Abbildung 20: HbA1 labiler Anteil
bei 1. Abnahme

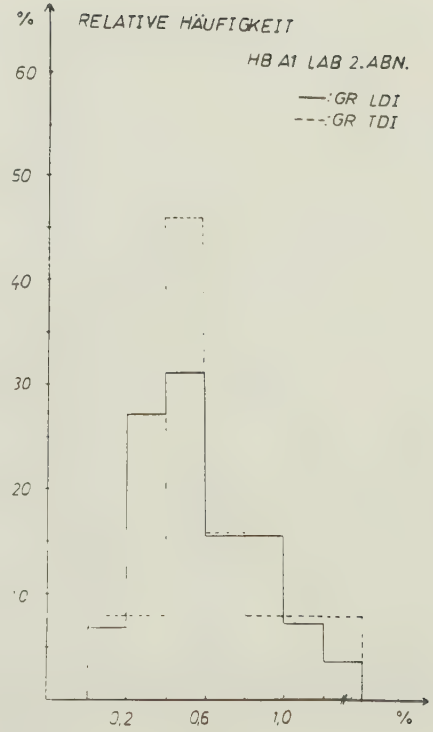


Abbildung 21: HbA1 labiler Anteil
bei 2. Abnahme

Legende zu Abbildungen 20, 21:

Mittelwerte des labilen Anteils des HbA1 bei 1. und 2. Abnahme

1. Abnahme

Gr. LDI: 0,6 ± 0,09 %, n = 30
Gr. TDI: 0,6 ± 0,07 %, n = 23

2. Abnahme

Gr. LDI: 0,7 ± 0,09 %, n = 29
Gr. TDI: 0,7 ± 0,11 %, n = 13

Die Mittelwerte der Mage, MODD und MBG sind in Tab. 15 aufgeführt.

Betrachtet man die Unterschiede in der Stoffwechseleinstellung zwischen den beiden Gruppen mit Hilfe der MBG, so ergibt sich in der Gruppe der überlebenden Diabetiker ein signifikant niedrigerer mittlerer Blutzuckerspiegel als in der Gruppe der nicht überlebenden Diabetiker. Zwischen beiden Gruppen besteht jedoch in der Labilität der Stoffwechseleinstellung kein signifikanter Unterschied. Die beiden Größen, die hierüber eine Aussage machen, sind das Mage und das MODD.

Mittelwerte des Gesamt-HbA1 (ohne Abb.) bei 1. und 2. Abnahme

1. Abnahme

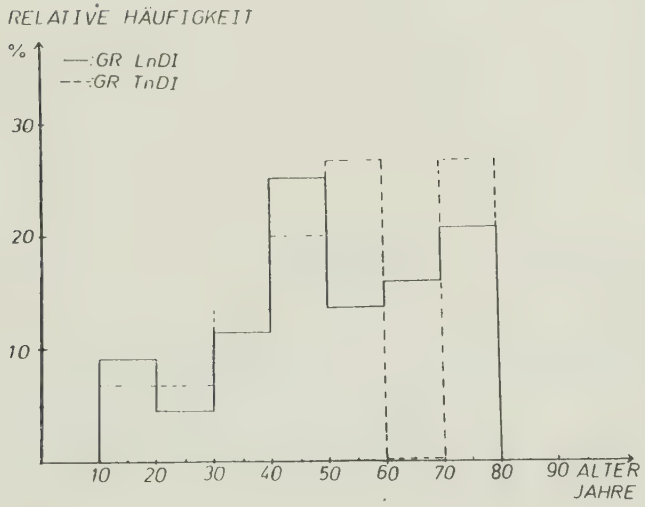
Gr. LDI: 10,0 ± 0,69 %, n = 30
Gr. TDI: 9,6 ± 0,49 %, n = 29

2. Abnahme

Gr. LDI: 9,6 ± 0,59 %, n = 23
Gr. TDI: 10,2 ± 0,74 %, n = 13

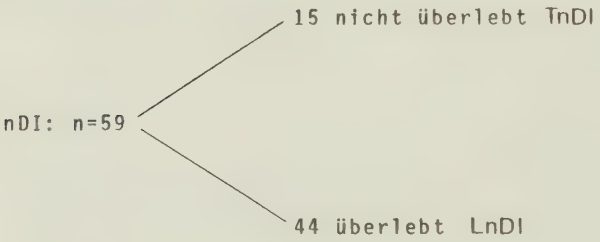
3.5.2. Ergebnisse der Gr. LnDI und TnDI

Abbildung 22: Altersverteilung der Gruppen LnDI und TnDI



3.5.2.1. Klinischer Befund:

Die Patienten der Gruppe TnDI sind bei Aufnahme, sowie eine Woche nach Aufnahme, in signifikant schlechterem Zustand als die Patienten der Gr. LnDI.



Die klinischen Daten der einzelnen Gruppen sind in Tab. 11 aufgeführt.

3.5.2.2. Führende klinische Diagnose

Tab. 16: Angegeben sind relative und absolute Häufigkeiten (H.)

	LnDI			TnDI	
	absolute	relative H.		absolute	relative H.
Herz	21	42,9 %	ZNS	3	20,0 %
GIT	7	15,9 %	Herz	2	13,4 %
Niere	3	6,8 %	Neoplas.	2	13,4 %

3.5.2.3. Laborchemische Parameter

In Tab. 14, 15 sind Mittelwerte, die Standardabweichungen der Mittelwerte und signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen LnDI und TnDI zusammengefaßt.

Legende zu Abbildungen 23, 34:

Mittelwerte des stabilen Anteils des HbA1 bei 1. und 2. Abnahme

1. Abnahme

Gr. LnDI: 7,3 $\pm$ 0,18 %, n = 44
Gr. TnDI: 6,9 $\pm$ 0,20 %, n = 34

2. Abnahme

Gr. LnDI: 7,1 $\pm$ 0,25 %, n = 15
Gr. TnDI: 7,7 $\pm$ 0,35 %, n = 8

Bei 1. Abnahme finden sich in der Klasse von 6 - 8 % annähernd gleiche relative Häufigkeiten bei beiden Gruppen. In den Klassen von 8 - 12 % sind die überlebenden Patienten ohne Diabetes anteilsmäßig stärker vertreten. Bei 2. Abnahme sind in den Klassen von 8 - 12 % die Patienten der Gruppe TnDI relativ häufiger vertreten als die überlebenden Patienten ohne Diabetes. Die Mittelwerte der Gruppen sind nicht signifikant unterschiedlich.

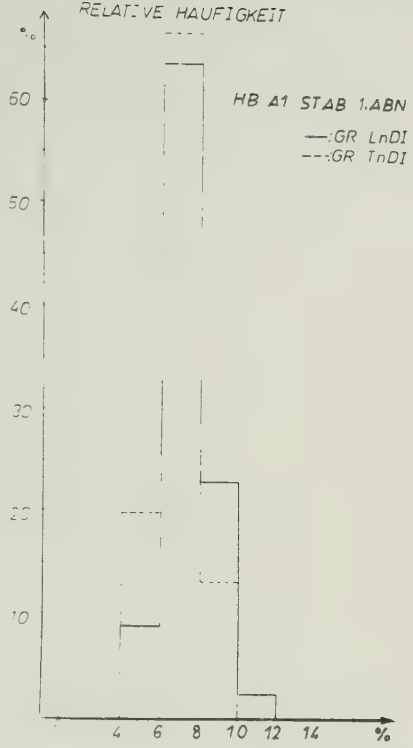


Abbildung 23: HbA1 stabiler Anteil bei 1. Abnahme

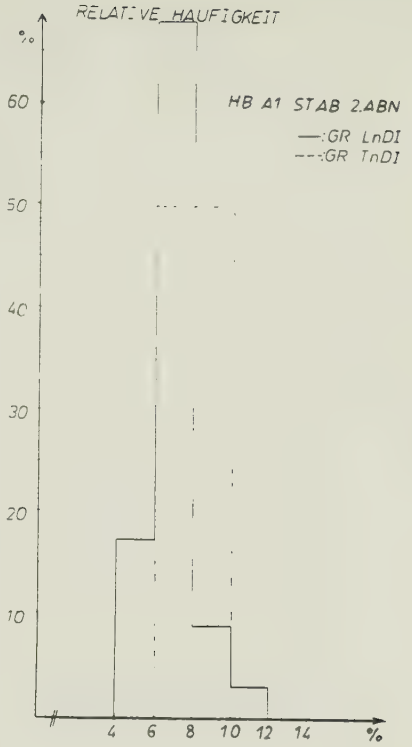


Abbildung 24: HbA1 stabiler Anteil bei 2. Abnahme

Legende zu Abbildungen 25, 26:

Mittelwerte des labilen Anteils des HbA1 bei 1. und 2. Abnahme

1. Abnahme

Gr. LnDI: 0,4 ± 0,06 %, n = 44
Gr. TnDI: 0,4 ± 0,05 %, n = 34

2. Abnahme

Gr. LnDI: 0,4 ± 0,08 %, n = 15
Gr. TnDI: 0,4 ± 0,08 %, n = 8

Sowohl die Mittelwerte als auch die Verteilungskurven der beiden Gruppen sind annähernd gleich.

Abbildung 25: HbA1 labiler Anteil
bei 1. Abnahme

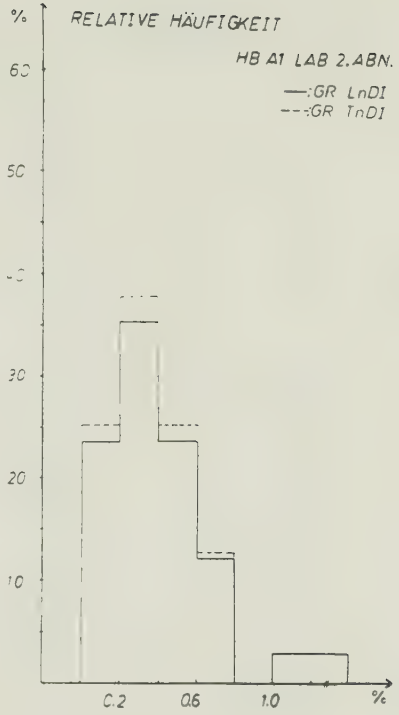


Abbildung 26: HbA1 labiler Anteil
bei 2. Abnahme

Mittelwerte des Gesamt-HbA1

1. Abnahme

Gr. LnDI: 7,7 ± 0,19 %, n = 44
Gr. TnDI: 7,3 ± 0,19 %, n = 34

2. Abnahme

Gr. LnDI: 7,5 ± 0,22 %, n = 15
Gr. TnDI: 8,1 ± 0,33 %, n = 8

Die Mittelwerte sind nicht signifikant verschieden.

3.5.3. Veränderungen der verschiedenen HbA1-Anteile innerhalb einer Woche

Der stabile HbA1-Anteil sinkt innerhalb einer Woche bei den überlebenden Patienten mit bzw. ohne Diabetes um 0,5 % ab, bei den nach länger als einer Woche Gestorbenen steigt er um 0,7 % an.

Beim labilen HbA1-Anteil fällt auf, daß sich bei den Patienten ohne Diabetes, unabhängig davon ob sie überlebten oder nicht, keine Änderungen innerhalb einer Woche ergeben. Sowohl die überlebenden als auch die gestorbenen Diabetiker zeigen beim labilen Anteil einen Anstieg von etwa 0,2 % im Verlauf einer Woche. Die Unterschiede wurden nicht auf Signifikanz überprüft.

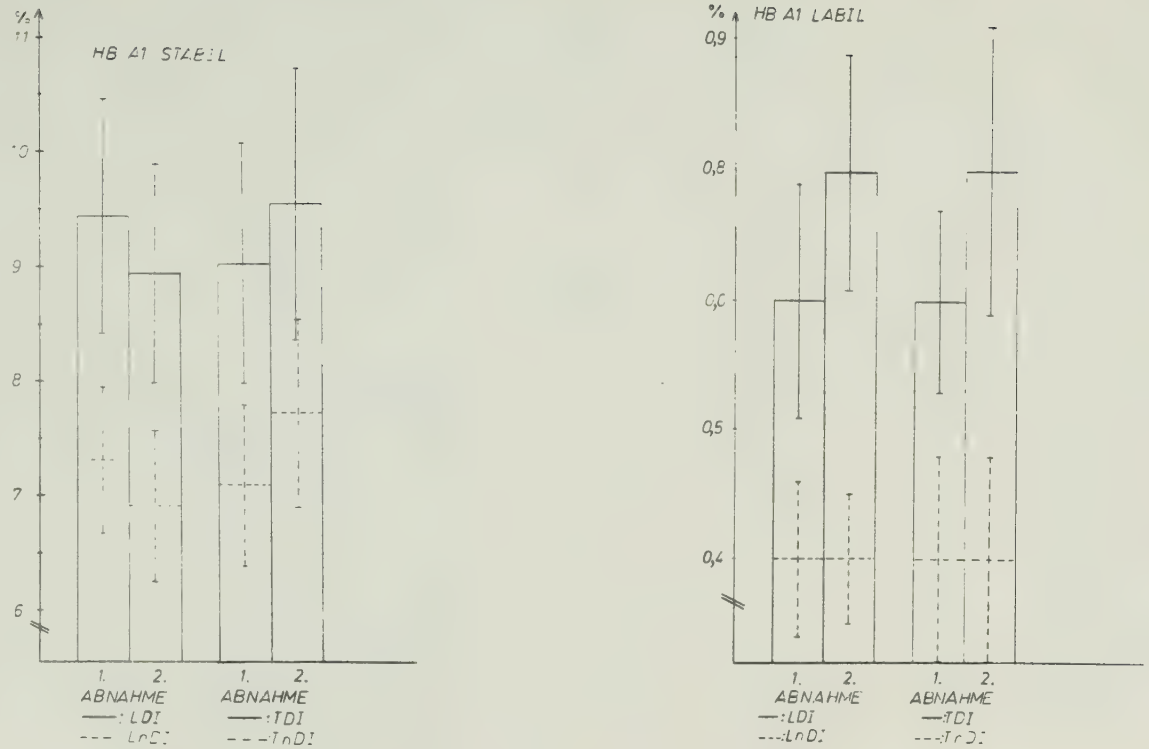


Abbildung 27: Veränderungen des Mittelwertes des stabilen und labilen Anteils des HbA1 von 1. zu 2. Abnahme

4. Diskussion

4.1. Zusammenhang zwischen den Parametern zur Einschätzung des Glucosestoffwechsels (MAGE, MODD, MBG, M-Wert, Glykämiewert) und den HbA1-Konzentrationen

4.1.1. Beziehung zwischen HbA1 und der mittleren Blutzuckerhöhe

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der mittleren Blutglucosekonzentration (MBG) und der Konzentration des stabilen HbA1-Anteils findet sich bei Diabetikern (Patienten der Gruppe DI und DA) eine signifikant positive Beziehung zwischen der MBG und der stabilen HbA1-Konzentration, die nach der 1. Behandlungswoche bestimmt wird. Der stabile HbA1-Anteil bei Aufnahme korreliert hingegen nicht signifikant mit der MBG. Bei Patienten ohne Diabetes mellitus (Gr. nDI) ist generell keine Beziehung zwischen den Parametern zur Einschätzung des Glucosestoffwechsels und dem stabilen HbA1-Anteil bei Aufnahme bzw. nach 1 Woche Behandlung vorhanden. Der stabile HbA1-Anteil ist zwar nach Auffassung einiger Autoren repräsentativ für den mittleren Blutzuckerspiegel der vorausgegangenen 4 - 6 Wochen (31), jedoch muß nach den oben beschriebenen Ergebnissen der stabile Anteil bereits innerhalb der 1. Behandlungswoche auf eine Erhöhung der Blutzuckerkonzentration reagiert haben. Dies ist möglich, wenn die Hyperglykämie ausgeprägt ist, über mehrere Stunden besteht, bzw. wenn die Schwankungen des Blutzuckerspiegels groß sind (92). Bei den untersuchten Diabetikern scheinen also diese Voraussetzungen in der 1. Behandlungswoche erfüllt zu sein. Bei den Patienten ohne Diabetes ist dies anscheinend nicht der Fall.

Ein weiterer Mechanismus, der für die schnelle Änderung des stabilen HbA1-Anteils verantwortlich sein könnte, ist die Entstehung von anderen glykosylierten Reaktionsprodukten, die durch Reaktion von Glukose mit anderen, nicht N-terminalen-Resten der α- und ß-Ketten (28, 29) zustande kommen (14, 18, 36). Diese Reaktionsprodukte werden bei der vereinfachten Mikrosäulenmethode nicht von den N-terminal-glykosylierten Hämoglobinen getrennt und könnten somit bei einer rapiden Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage zur Erklärung des raschen Anstiegs der stab. HbA1-Fraktion beitragen.

Der labile Anteil des HbA1 steht bei Diabetikern (Gr. DI und DA) nur bei Aufnahme in einer signifikanten Beziehung mit der MBG. Nach 1 Woche Behandlung ist der Zusammenhang nicht mehr nachzuweisen.

Aufgrund der Ergebnisse mehrerer in vitro-Versuche kann der labile Anteil des HbA1 allenfalls zur Beurteilung der mittleren Blutglucosekonzentration der vorausgegangenen 20 - 30 Stunden herangezogen werden (30, 86).

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der MBG und dem labilen HbA1-Anteil werden also Parameter verglichen, die Aussagen über unterschiedliche Zeiträume geben (labiler Anteil 20 - 30 h, MBG 7 Tage). Aus den am Anfang stehenden Ergebnissen dieser Arbeit muß angenommen werden, daß der Blutzuckerspiegel während der ersten Tage der stationären Behandlung in etwa auf gleichem Niveau wie vor der Aufnahme bleibt, dann aber am Ende der 1. Behandlungswoche durch die Therapie gesenkt wird.

4.1.2. Beziehung zwischen HbA1 und den mittleren Blutzuckerschwankungen von Tag zu Tag (MODD) bzw. innerhalb eines Tages (MAGE)

Der stabile Anteil des HbA1 zeigt bei keiner der drei untersuchten Gruppen einen signifikanten Zusammenhang mit den Parametern zur Einschätzung der Blutzuckerschwankungen von Tag zu Tag (MODD) und innerhalb eines Tages (MAGE).

Der labile Anteil des HbA1 weist hingegen bei den Patienten mit Diabetes (Gr. DI und DA) zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme signifikant positive Zusammenhänge zu MAGE und MODD auf.

Nach einer Behandlungswoche waren diese signifikanten Beziehungen nicht mehr nachvollziehbar.

Somit macht nur der labile Anteil des HbA1 eine Aussage über die Labilität des Glucosestoffwechsels. Der stabile Anteil ist, ergänzend dazu, ein Maßstab zur Einschätzung der mittleren Blutglucosekonzentration.

Die Tatsache, daß sich zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme eine signifikante Beziehung zwischen dem labilen HbA1-Anteil und den Parametern MAGE und MODD ergibt, läßt die Vermutung zu, daß sich die Schwankungsbreite des Blutglucosespiegels vor bzw. während weniger Tage nach Aufnahme nicht wesentlich durch die Therapie verändert hat.

4.1.3. Beziehung zwischen M-Wert bzw. Glykämiewert und den HbA1-Fraktionen

Gemessen am Glykämiewert bzw. M-Wert haben die Diabetikergruppen (Gr. DI und DA) im Vergleich zur Gruppe der Patienten ohne Diabetes eine signifikant schlechtere diabetische Stoffwechseleinstellung.

Bei den Diabetikern ergaben sich nur signifikante Korrelationen zwischen den Parametern Glykämiewert bzw. M-Wert und der stabilen HbA1-Konzentration nach 1 Woche Behandlung, nicht hingegen mit den stabilen HbA1-Werten bei Aufnahme. Somit muß sich zum einen die Blutzuckerstoffwechselsituation im Verlauf einer Behandlungswoche gegenüber dem Zeitraum vor der stationären Aufnahme verändert haben, zum anderen muß der stabile Anteil des HbA1 auf diese Änderung reagiert haben.

4.2. Verhalten der einzelnen HbA1-Fraktionen im Vergleich einer Woche unter Berücksichtigung der MBG und des MAGE

Hinsichtlich der stabilen HbA1-Fraktion liegen die Mittelwerte der Gruppen der Diabetiker auf signifikant höherem Niveau als die Mittelwerte der Patientengruppen ohne Diabetes. Zwischen den Diabetikern der Intensivstation und denen der Allgemeinstation ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Im Verlauf einer Woche verändert sich die Höhe der stabilen HbA1-Fraktion bei allen 3 Gruppen nur unwesentlich. Dazu ist zu bemerken, daß die Gruppen DI und nDI

aus 2 Teilgruppen zusammengesetzt sind: die eine Teilgruppe besteht aus Patienten, die den Krankenhausaufenthalt überlebt haben, die andere Gruppe besteht aus Patienten, die während des Aufenthalts gestorben sind. In diesen Teilgruppen finden im Verlauf einer Woche gegenläufige Entwicklungen der HbA1-Werte statt. Dadurch ergeben sich die geringen Veränderungen der stabilen HbA1-Werte in den Gesamtgruppen.

Die Diabetiker der Intensivstation müssen im Zeitraum von 4 - 6 Wochen vor Aufnahme eine ähnliche diabetische Stoffwechseleinstellung wie die Patienten mit Diabetes auf der Allgemeinstation gehabt haben. Beide Gruppen hatten nämlich bei Aufnahme in etwa gleiche mittlere stabile HbA1-Konzentrationen.

Beurteilt nach MBG und MAGE entwickelt sich dann in der 1. Behandlungswoche bei den Diabetikern auf Intensivstation eine signifikant schlechtere Stoffwechsellage als bei den Diabetikern auf Allgemeinstation.

Diese Veränderung der Stoffwechsellage während des Klinikaufenthalts drückt sich auch im Verhalten der labilen HbA1-Fraktionen aus. Diese lagen bei beiden Diabetikergruppen bei Aufnahme auf gleichem Niveau. Im Verlauf von 7 Tagen zeigt sich dann bei den Diabetikern auf der Intensivstation ein Anstieg, bei den Diabetikern der Allgemeinstation nimmt der Anteil der labilen Fraktion ab. Dieser Anstieg des labilen Anteils verläuft bei den Diabetikern der Allgemeinstation parallel zu einer Verbesserung ihres Allgemeinzustandes.

Diese divergenten Veränderungen bei den verschiedenen Parametern könnten in den unterschiedlichen Therapiezielen der Intensiv- bzw. der Allgemeinstation begründet sein. Auf der Intensivstation stehen primär die lebenserhaltenden Maßnahmen im Vordergrund, und somit wird die Einstellung der Blutglucose auf normale Werte zunächst vernachlässigt. Auf der Allgemeinstation hingegen kann bereits bei Aufnahme versucht werden, die Blutzuckerwerte in einen optimalen Bereich zu bringen bzw. zu halten, da die Einweisungsdiagnosen weniger akute Krankheitsbilder darstellen. Die Blutzukkerwerte der Patienten auf Intensivstation ohne Diabetes mellitus können insgesamt als stabil betrachtet werden, da sich die Konzentration des labilen HbA1-Anteils sowie der stabilen Fraktion bei diesen Patienten im Verlauf einer Woche nicht wesentlich verändert.

4.3. Überprüfung der Abhängigkeit der HbA1-Fraktionen der 2. Abnahme von denen der 1. Abnahme

Die stabile Fraktion des HbA1 entsteht durch irreversible Glykosylierung von HbA0. Während der gesamten Erythrozytenlebensdauer von 120 Tagen kommt es in Abhängigkeit vom Ausmaß der Hyperglykämie zur Anhäufung der Glykohämoglobine in den Erythrozyten (37). Die mittlere Erythrozytenhalbwertszeit und somit die mittlere Halbwertszeit des stabilen HbA1-Anteils beträgt ungefähr 27 - 33 Tage (55). Folglich soll die Glykohämoglobinkonzentratin als Integral der Blutglucosekonzentration über die vorausgehenden 4 - 6 Wochen gelten (25, 35, 76).

Da die stabile Fraktion bei Aufnahme sowie nach 7 Tagen bestimmt wird, überschneiden sich die für die Bildung des stabilen HbA1-Anteils relevanten Zeiträume zum größten Teil. Deshalb sind keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Abnahmen zu erwarten.

Dies zeigt sich in den Ergebnissen durch eine enge, hochsignifikante Beziehung zwischen dem stabilen Anteil der 1. und 2. Abnahme.

Aufgrund der kurzen Halbwertszeit der labilen HbA1-Fraktion stehen die Werte bei Aufnahme sowie die nach 1 Woche bestimmten labilen Anteile in keinem signifikanten Zusammenhang.

Untersucht man, ob zwischen der labilen Fraktion bei Aufnahme und der stabilen Fraktion 7 Tage nach Aufnahme eine Beziehung vorhanden ist, und ob somit eine Umwandlung der anfänglich labilen Fraktion nach 7 Tagen in die stabile Fraktion erfolgt ist, kommt man zu dem Ergebnis, daß unter Berücksichtigung des partiellen Korrelationskoeffizienten keine signifikante Beziehung zwischen dem labilen Anteil bei Aufnahme und dem stabilen Anteil nach einer Woche besteht.

Eine quantitativ relevante Umwandlung der Aldiminform in die Ketoaminform findet also innerhalb einer Woche nicht statt. Dies deckt sich mit der Aussage von Blohmé (9), nach der die Aldiminform 60 mal schneller wieder dissoziiert, als daß sie sich in die Ketoaminform umlagert.

4.4. Zusammenhang zwischen den HbA1-Fraktionen und den Schilddrüsenparametern

Bei der Untersuchung ergibt sich in der Patientengruppe ohne Diabetes mellitus (Gr. nDI) sowie bei den Diabetikern der Allgemeinstation (Gr. DA) kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Schilddrüsenparametern und den einzelnen HbA1-Fraktionen.

Hingegen sind bei den Patienten der Intensivstation mit Diabetes mellitus bei Aufnahme die Korrelationen zwischen dem labilen Anteil des HbA1 und der RT3- bzw. der TT4-Konzentration signifikant. Nach einer Woche stationärer Behandlung korreliert in dieser Gruppe der stabile Anteil des HbA1 mit der TT3- bzw. FT3-Konzentration signifikant negativ.

Wie aus den bisher beschriebenen Ergebnissen hervorgeht, ist nur bei gleichzeitigem Einfluß von diabetischer Stoffwechselentgleisung und schwerer nichtthyreoidaler Erkrankung eine signifikante Beziehung zwischen den Schilddrüsenparametern und den HbA1-Fraktionen zu beobachten.

Die Erkrankung Diabetes mellitus führt also einerseits zu einer Erhöhung der HbA1-Spiegel, andererseits, zusammen mit dem Vorliegen einer schweren nichtthyreoidalen Erkrankung, zu einer Veränderung des Schilddrüsenhormonmetabolismus (11, 15, 16, 44, 57, 79).

4.5. Prognostische Bedeutung des HbA1

Die für diese Untersuchung herangezogenen Patienten der Intensivstation werden in überlebende und nichtüberlebende Patientengruppen unterschieden. Betrachtet man zunächst die Höhe der stabilen HbA1-Fraktion bei den Gruppen LDI und TDI, so erkennt man bei der Gruppe LDI einen Abfall von 9,4 % auf 8,9 %, während die Werte der Gruppen TDI von 9,0 % auf 9,5 % ansteigen. Im gleichen Zeitraum beträgt die MBG bei Gr. TDI 240 mg/dl, bei Gr. LDI nur 176 mg/dl. ($p < 0,05$).

Der klinische Befund der Patienten der Gruppe TDI ist ebenso signifikant schlechter als der der Gr. LDI.

Der signifikante Unterschied in der mittleren Blutglucosekonzentration (MBG) scheint sich also im Verlauf einer Woche auf die stabile Fraktion des HbA1 niederzuschlagen und für dessen Abfall bzw. Anstieg verantwortlich zu sein.

Belege hierfür finden sich auch bei anderen Autoren (40, 87, 88, 92, 93). In genaueren Untersuchungen wurde die stabile HbA1-Fraktion anhand von Erythrozytenkinetikmodellen als ein mittellanger Parameter eingestuft. So sollen 5 - 10 % des stabilen HbA1 für die mittlere Blutzuckerlage der 10 - 15 zurückliegenden Tage repräsentativ sein. Für die letzten 30 bzw. 60 Tage sollen 30 % bzw. 80 % der stabilen Fraktion verantwortlich sein.

Hinsichtlich der Mechanismen, die für die schnelle Änderung des HbA1 verantwortlich sind, nimmt man an, daß der schnelle Anstieg oder Abfall des HbA1-Spiegels nicht nur durch eine in ihrem ersten Schritt noch reversible Glykosylierung der N-terminalen Enden der ß-Ketten, sondern auch durch ähnliche reversible Vorgänge an anderen Resten der α- und ß-Ketten (28, 29) zustande kommen kann (14, 18, 36).

Da diese zuletzt genannten Reaktionsprodukte, zumindest unter der Anwendung der vereinfachten Mikrosäulenmethode, chromatographisch nicht von den übrigen glykosylierten Hämoglobinen zu trennen sind (36), könnte eine Zunahme dieser Komponenten unter einer rapiden Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellage zur Erklärung von raschen Veränderungen der stabilen HbA1-Fraktion beitragen.

In bezug auf den labilen HbA1-Anteil ergibt sich im Verlauf einer Woche sowohl bei den gestorbenen wie auch bei den überlebenden Diabetikern ein Anstieg um 0,1 %. Die Ausgangswerte bei Aufnahme waren jeweils mit 0,6 % gleich. Obwohl also, wie oben beschrieben, zwischen den Gruppen LDI und TDI signifikante Unterschiede hinsichtlich der Höhe des mittleren Blutzuckers und des klinischen Befundes bestehen, zeigen sich bei der labilen Fraktion, ebenso wie bei den Parametern zur Einschätzung der Labilität des diabetischen Stoffwechsels (MAGE und MODD), keine Unterschiede zwischen den Patientengruppen.

Der labile Anteil scheint also enger mit der Labilität der Stoffwechsellage als mit den mittleren absoluten Blutglucosekonzentrationen verknüpft zu sein. Es handelt sich bei der labilen HbA1-Fraktion also um einen Parameter, der eher zur Einschätzung der Labilität der diabetischen Stoffwechsellage geeignet ist (74).

Beim Vergleich der überlebenden bzw. nichtüberlebenden Patienten der Intensivstation ohne Diabetes zeigt sich hinsichtlich des klinischen Zustands bei Aufnahme kein Unterschied. Im Verlauf einer Woche verschlechtert sich der Zustand der Patienten der nichtüberlebenden Gruppe, während sich bei den Überlebenden die Einschätzung nach dem klinischen Befund verbessert. Der signifikante Unterschied im klinischen Befund nach 1 Woche findet hinsichtlich der diabetischen Stoffwechsellage seine Entsprechung in signifikant unterschiedlichen mittleren Blutglucosespiegeln (MBG).

Bei der Gruppe LnDI betrug die MBG 122 mg/dl, bei Gr. TnDI 162 mg/dl. Wie bei den Diabetikern, scheinen sich auch bei den Nichtdiabetikern die Veränderungen bzw. die signifikanten Unterschiede in den MBG-Werten bei überlebenden und nichtüberlebenden Patienten bereits nach einer Woche in den stabilen HbA1-Werten niederzuschlagen. Die Höhe der stabilen HbA1-Fraktion verändert sich nämlich bei Gr. LnDI von 7,3 % auf 6,9 %, bei Gr. TnDI von 7,1 % auf 7,7 %.

Die Veränderungen sind zwar nicht hochsignifikant, trotzdem stehen sie aber im Widerspruch zu den Aussagen anderer Autoren (34, 63), die nur bei Diabetikern, nicht jedoch bei Normalpersonen, signifikant rasche Änderungen des HbA1-Spiegels feststellen konnten.

5. Zusammenfassung

1.) Bei Patienten ohne Diabetes mellitus ist ein Zusammenhang zwischen den Parametern zur Einschätzung der diabetischen Stoffwechsellage und den einzelnen HbA1-Fraktionen bzw. dem Geamt-HbA1 nicht nachzuweisen.

Bei Diabetikern zeigen sich hingegen signifikante Korrelationen zwischen der mittleren Blutglucosekonzentration innerhalb der Beobachtungswoche und der Höhe der stabilen HbA1-Fraktion nach Ablauf der Woche.

Die Parameter MAGE und MODD, die eine Aussage über die Größe der Blutzuckerschwankungen machen, korrelieren signifikant mit der Höhe der labilen Fraktion bei Aufnahme.

2.) Entsprechend den Veränderungen des klinischen Zustandes durch therapeutische Maßnahmen kommt es bei Diabetikern zu Änderungen der labilen HbA1-Konzentration.

3.) Gemäß den unterschiedlichen Halbwertszeiten der labilen bzw. stabilen HbA1-Fraktionen findet man einen hoch signifikanten Zusammenhang zwischen den stabilen HbA1-Spiegeln vor und nach Ablauf einer Woche, während die labilen HbA1-Spiegel bei Aufnahme und nach 7 Tagen keine signifikante Beziehung zueinander aufweisen. Diese Situation findet sich bei Nichtdiabetikern und bei Diabetikern.

4.) Nur bei gleichzeitigem Einfluß von diabetischer Stoffwechselentgleisung und schwerer nichtthyreoidaler Erkrankung kommt es zu einer Beeinflussung des Schilddrüsenhormonmetabolismus. Somit sind nur bei Diabetikern auf der Intensivstation signifikante Korrelationen zwischen Schilddrüsenparametern und den HbA1-Fraktionen zu beobachten.

5.) Bei allen Patienten der Intensivstation, d.h. sowohl bei Patienten mit als auch bei Patienten ohne Diabetes, lassen sich entsprechend dem klinischen Befund im Verlauf einer Woche kurzfristige Änderungen des stabilen HbA1-Anteils in Höhe von 5 - 7 % der Ausgangskonzentration beobachten. Bei den nichtüberlebenden Patienten steigt, bei den Überlebenden fällt der stabile HbA1-Anteil im oben genannten Ausmaß.

6. Literaturverzeichnis

Die Zeitschriftenabkürzungen entsprechen den Angaben im INDEX MEDICUS 25, 1-66, 1984

1.) Allen, D.W., Schroeder, W.A., Balog, J. (1958)
Observation on the chromatographic heterogeneity of normal adult and fetal human hemoglobin: a study of the effects of crystallization and chromatography on the heterogeneity and isoleucin content.
J. Am. Chem. Soc. 80, 1628-1634

2.) Arbeitsanleitung für RIAmat^{R} rT3 (1982)
Firma BYK Mallinckrodt, Dietzenbach Steinberg

3.) Arbeitsanleitung für Ria TT4, FT4, TT3, FT3, TBG, TSH (1982)
Firma Ima Gilford GmbH, Gießen

4.) Arbeitsanleitung zum Fast Hb-Testsystem (1979)
Firma Panchem (Gesellschaft für chemische Produkte mbH Kleinwallstadt)

5.) Baldet, J. (1981)
Changes in thyroid hormone levels during the treatment of ketotic diabetes.
Horm. Metab. Res. 13, 236-237

6.) Beisswenger, P.J., Spiro, R.G. (1973)
Studies on the human glomerular basement membrane. Composition nature of the carbohydrate units and chemical changes in diabetes mellitus.
Diabetes 22, 180-193

7.) Bermudez, F., (1975)
High incidence of decreased serum triiodothyronine concentration in patients with nonthyroidal disease.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 41, 27

8.) Benscussan, D.S., Levy-Toledano, S., Passa, P., Caen, J., Camiet, J. (1975)
Platelet hyperaggregation and increased plasma level of the von Willebrand factor in diabetes with retinopathy.
Diabetologia 11, 307-312

9.) Blohmé, G. (1983)
Glycosylated haemoglobin in clinical practise.
Acta Med. Scand. Suppl. Nr. 671 to Vol 213, 47-52

10.) Bookchin, R.M., Gallop, P.M. (1968)
Structure of hemoglobin A1c: nature of the N-terminal β-chain blocking group.
Biochem. Biophys. Res. commun 32, 86-93

11.) Bratusch-Marrain, P., Vierhapper, H., Grubeck-Loebenstein, B., Waldhäusl, W. (1981)
Schilddrüsenfunktion bei schwerstkranken Patienten: "Low-T4"-Syndrom.
Intensivmed. Prax. 18, 38-42

12.) Bunn, H.F., Haney, D.N., Gabbay, K.H., Gallop, P.M. (1975)
Further identification of the nature and linkage of the carbohydrate in hemoglobin A1c.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 67, 103-109

13.) Bunn, H.F., Haney, D.N., Kamin, S., Gabbay, K.H., Gallop, P.M. (1976)
The biosynthesis of human hemoglobin A1c. Slow glycosylation of hemoglobin in vivo.
J. Clin. Invest. 57, 1652-1659

14.) Bunn, H.F., Gabbay, K.H., Gallop, P.M. (1978)
The glycosylation of haemoglobin: relevance to diabetes mellitus.
Science 200, 21-27

15.) Burger, A., Suter, P., Sicod, P., Vallotton, M.B., Vagenakis, A., Braverman, L. (1976)
Reduced active thyroid hormone levels in acute illness.
Lancet 1,653

16.) Chopra, I.J., Chopra, U., Smith, S.R., Reza, H., Solomon, D.H. (1975)
Reciprocal changes in serum concentrations of 3,3',5'-trijodothyronine (rT3) and 3,3',5-trijodothyronine (T3) in systemic illnesses.
J. Clin.Endocrinol.Metab. 41, 1043

17.) Clegg, M.D., Schroeder, W.A. (1959)
A chromatographic study of the minor components of normal adult human hemoglobin including comparison of hemoglobin from normal and phenylketonuric individuals:
J. Am. Chem. Soc. 81, 6065-6069

18.) Daneman, D., Tsalikian, E., Hengstenberg, F., Becker, D.J., Drash, A.L. (1980)
Glycosylated haemoglobin in children with insulin-dependent diabetes mellitus.
Diabetologia 19, 423-426

19.) Day, J.F., Thorpe, S.R., Baynes, J.W. (1979)
Nonenzymatically glycosylated albumins: in vitro preparation and isolation from normal human serum.
J. Biol. Chem. 254, 595-597

20.) Ditzel, J., Standl, E. (1975)
The problem of tissue oxygenation in diabetes mellitus.
Acta Med. Scand. 578, 49-83

21.) Ditzel, J. (1976)
Oxygen transport impairment in diabetes
Diabetes 25, 832-838

22.) Ditzel, J., Kjaergaard, J.-J. (1978)
Haemoglobin A1c concentrations after initial insulin treatment for newly discovered diabetes.
Br. Med. J. I, 741-742

23.) Dolhofer, R., Staedele, A., Wieland, C.H. (1977)
Clinical and biochemical studies on the significance and formation of hemoglobins A1c und A1a+b in diabetes mellitus.
Klin. Wochenschr. 55, 945-954

24.) Dolhofer, R., Wieland, O.H. (1980)
Increased glycosylation of serum albumin in diabetes mellitus.
Diabetes 29, 417-422

25.) Dunn, P.J., Kwa, E., Firoozabadi, H., Cole, R.A., Younger, D., Graham, G.A., Gleason, R.E., Soeldner, J.S. (1978)
Relative influence of remote and proximal glycemic event on glycosylated hemoglobin percent.
Diabetes 27, 434 (abstr.)

26.) Dunn, P.J., Cole, R.A., Soeldner, J.S., Kwa, E., Firoozabadi, H., Younger, D., Graham, C.A. (1979)
Temporal relationship of glycosylated haemoglobin concentrations to glucose control in diabetes.
Diabetologia 17, 213-220

27.) Flückiger, R., Winterhalter, K.H. (1976)
In vitro synthesis of haemoglobin A1c.
FEBS Lett. 71, 356-360

28.) Flückiger, R. (1978)
Struktur, Funktion und Synthese von Hämoglobin A1c.
Diss. Univ. Basel

29.) Gabbay, K.H., Sosenko, J.M., Banucchi, G.A., Minisohn, M.J., Flückiger, R. (1979)
Glycosylated haemoglobins: increased glycosylation of haemoglobin A in diabetic patients.
Diabetes 28, 337-340

30.) Gain, Th., Henderkott, U., Gyaram, H., Bottermann, P., (1982)
Untersuchungen zur Bildung und Elimination der Aldiminform
Tagung "HbA1 und glykosylierte Proteine" München

31.) Gain, Th., Tuphorn, J., Bottermann, P. (1982)
Korrelation zwischen HbA1-Konzentration und der zurückliegenden Blutzuckermittellage.
Tagung "HbA1 und glykosylierte Proteine" München

32.) Gavin, L.A., Mc Mahon, F.A., Moeller, M. (1980)
Dietary modification of thyroxine deiodination in rat liver is not mediated by hepatic sulfhydryls.
J. Clin. Invest. 65, 943-946

33.) Gavin, L.A., Mc Mahon, F.A., Moeller, M. (1981)
Carbohydrate in contrast to proteine feeding increases the hepatic content of active thyroxine-5'-dejodinase in rat.
Endocrinology 109, 530-536

34.) Goldstein, D.E., Peth, S.B., England, J.D., Hess. R.L., Costa, J.D. (1980)
Effects of acute changes in blood glucose on HbA1c.
Diabetes 29, 623-628

35.) Gonen, B., Rubinstein, A., Rochmann, H., Tanega, S.P., Horwitz, D.L. (1977)
Haemoglobin A1: an indicator of the metabolic control of diabetic patients.
Lancet II, 734-736

36.) Gonen, B., Rubinstein, A. (1978)
Haemoglobin A1 and diabetes mellitus
Diabetologia 15, 1-8

37.) Gräfenstein, K., Duchna, W. (1982)
Fakten und Probleme zur strukturellen Aufklärung, Bestimmungsmethodik und klinischen Bedeutung der glykosylierten Hämoglobine.
Z. Gesamte Inn. Med. 37, 159-167

38.) Haney, D.N., Bunn, H.F. (1976)
The glycosylation of hemoglobin in vivo and in vitro.
Fed. Proc. 35, 1606

39.) Heinen, E., Beyer, M., Herrmann, J., Müller, A., Krüskemper, H.C. (1981)
Peripheral regulation of thyroid hormone concentrations in the rat during fasting.
Ann. Endocrinol. (Paris) 42, 43 A

40.) Higgins, P.J., Bunn, H.F. (1981)
Kinetic analysis of the non-enzymatic glycosylation of hemoglobin.
J. Biol. Chem. 256, 5204-5208

41.) Holmquist, W.R., Schroeder, W.A. (1966)
A new terminal blocking group involving a Schiff-base in hemoglobin A1c.
Biochemistry 5, 2489-2503

42.) Jennings, A.S., Ferguson, D.C., Utiger, R.D. (1979)
Regulation of the conversion of thyroxine to trijodo thyronine in the perfused rat liver.
J. Clin. Invest. 64, 1614-1623

43.) Jun Tze, W., Hirsch-Thompson, K., Leichter, K. (1978)
HbA1c-an indicator of diabetic control.
J. Pediatr. 98, 13-16

44.) Kabadi; U.M., Premachandra, B.N., Maayan, M. (1982)
Low serum 3,5,3'-trijodothyronine (T3) and raised 3,5', 3'-trijodothyronine (rT3) in diabetes mellitus. Normalization on improvement in hyperglycemia.
Acta diab. lat. 19, 233

45.) Kaplan, M.M. 1979)
Subcellular alterations causing reduced hepatic thyroxine 5'-monodejodinase activity in fasted rats.
Endocrinology 104, 58-64

46.) Kennedy, A.L., Merimee, T.J. (1979)
Glycosylated serum protein and hemoglobin A1-levels to measure control of glycemia.
Ann. Intern. Med. 95, 56-58

47.) Kienig, R.J., Cerami, A. (1975)
Synthesis of hemoglobin A1c in normal and diabetic mice:
a potential model of basement membrane thickening.
Proc. Natl. Acad. Sci. USA 72, 3687-3691

48.) Koenig, R.J., Araiyo, D.C., Cerami, A. (1976)
Increased hemoglobin A1c in diabetic mice.
Diabetes 25, 832-838

49.) Koenig, R.J., Peterson, C.M., Jones, R.T., Saude, M., Lehrmann, M., Cerami, A. (1976)
The correlation of glucose regulation and hemoglobin A1c in diabetes mellitus.
N. Engl. J. Med. 295, 417-420

50.) Köhrle, J. (1982)
Physiologische und biochemische Grundlagen des extrathyreoidalen Stoffwechsels von L-Thyroxin und anderen Jodthyroninen.
Akt. Endokr. Stoffw. 3, 2-12

51.) Köhrle, J., Müller, M.J., Ködding, R., Seitz, H.J., Hesch, R.D. (1982)
PH - dependency of iodothyronine metabolism in isolated perfused rat liver.
Biochem. J. 202, 667-675

52.) Kramer, C.Y., (1972)
A first course in methods of multivariate analysis.
Blacksburg (Virginia): Polytechnic Institute and State university

53.) Laube, H., Küppers, B. (1982)
"Unterschiedliche Kohlehydratanteile in der Diabetes-Diät: Einfluß auf labile und stabile Form des HbA1"
Tagung "HbA1 und glykosylierte Proteine" München

54.) Lev-Ran, A., Van der Laan, W.P. (1979)
Glycohemoglobin and glucose tolerance.
JAMA 241, 912-914

55.) Lissner, Hug (1982)
Radiologie I
Enke-Verlag Stuttgart

56.) Luft, D. (1980)
Hämoglobin A1c - ein neuer Parameter zur Kontrolle der Stoffwechseleinstellung beim Diabetes mellitus (DM)
Vortrag Tübingen 1980, unveröffentlicht

57.) Mac Farlane, J.A., Shepard, M.C., Black, E.G., Gilbey, S., Wright, A.D. (1984)
The hypothalamic-pituitary-thyroid axis in Type I diabetes: influence of diabetic metabolic control.
Acta Endocrinol. (Copenh.) 106, 92-96

58.) Madsbad, S., Laurberg, P., Week, J., Ørskov, H., Faber, O., Binder, C. (1981)
Very early changes in circulating T3 and rT3 during development of metabolic derangement in diabetic patients.
Acta. Med. Scand. 209, 385-387

59.) Michaelis, D., Rjasanowski, J., Bombor, H., Haubenreiser, H., Semmler, S., Gottschling, H.D. (1982)
Die Beurteilung des Stoffwechselkompensationsgrades beim Diabetes mellitus mittels des Glykämiewertes.
Dt. Gesundheitswesen 37, 634

60.) Molnar, G.D., Taylor, W.F., Ho, M.M. (1972)
Day to day variations of continuously monitored glycemia.
A further measure of diabetic instability.
Diabetol gia 8, 342-348

61.) Mühlhauser, J., Schernthaner, G., Prager, R. (1980)
"Low-T3-Syndrom" bei Diabetes mellitus (DM):
Analyse von DM-Typ,
Therapieart und Stoffwechselkontrolle (HbA1).
Akt. Endokrin. 2, 191

62.) Nicoloff, J.T., Warren, D.W., Mizuno, L., Spencer, C.A.,
Kaptein, E.M. (1981)
Hepatic thyroxine (T4) uptake as a mechanism for regulation of triiodothyronine (T3) generation in rat liver slices.
Life Sciences 28, 1713-1718

63.) Novo industries GmbH Pharmazeutica:
Leslie, R.D., Pyke, D.A., John, D.N., White, J.M. (1979)
How quickly can increase hemoglobin A1?
Abstracta diabetologica 10 XV, 178-179

64.) Novo industries GmbH Pharmazeutica:
Mourits-Andersen, T., Ditzel, J. (1981)
Hämoglobin-A1c-Konzentration bei neu entdecktem Diabetes mellitus.
Abstracta diabetologica 2 XVII, 180-184

65.) Paulsen, E.P. (1973)
Hemoglobin A1c in childhood diabetes.
Metabolism. 22, 269-271

66.) Paulsen, E.P., Koury, M. (1976)
Hemoglobin A1c levels in insulindependent and independent diabetes mellitus
Diabetes 25, 890-896

67.) Perille, P.E., Nolan, J.P., Finch, S.C. (1962)
Studies of the resistance to infection in diabetes mellitus: local exsudative cellular response.
J. Lab. Clin. Med. 59, 1008-1015

68.) Pittman, C.S., Lindsay, R.H., Senga, O., Chambers, J.B. (1981)
The effects of diabetes mellitus on the 3,5,3'-triiodothyronine production.
Life Sciences 28, 1677-1682

69.) Rahbar, S. (1968)
An abnormal hemoglobin in red cells of diabetes.
Clin. Chim. Acta 22, 296-298

70.) Rahbar, S., Blumenfeld, O., Ranney, H.M. (1969)
Studies of an unusual hemoglobin in patients with diabetes mellitus.
Biochem. Biophys. Res. Commun. 36, 838-843

71.) Reinauer, H., Niederau, C.M. (1982)
Chemische Grundlagen der Bildung und Beseitigung der Aldiminform.
Tagung "HbA1 und glykosylierte Proteine", München

72.) Robbers, H., Sauer, H. (1980)
Praktische Diabetologie
Werkverlag Dr. Banaschewski, München

73.) Sachs, L. (1978)
Angewandte Statistik: Statistische Methoden und ihre Anwendung
Springer, Berlin, Heidelberg, New York

74.) Sachse, G. (1982)
Kommt der Aldiminform eine diagnostische und/oder prognostische Wertigkeit zu?
Tagung "HbA1 und glykosylierte Proteine", München

75.) Sato, K., Robbins, J., (1981)
Glutathione deficiency induced by cystine and/or methionine deprivation does not affect thyroid hormone dejodination in cultured rat and monkey hepatoma cells.
Endocrinology 109, 844-852

76.) Schernthauer G., Müller, M., Prager, R., Mühlhauser, J. (1981)
Die klinische Bedeutung des Glykohämoglobins HbA1.
Wien. Klin. Wochenschr. 92: Suppl. 115, 3-7

77.) Schlichtkrull, J., Munck, D., Jersild, M. (1965)
The M-Value: an index of blood sugar control in diabetes.
Acta med. scand. 177, 95-102

78.) Schlienger, J.L., Anceau, A., Chabrier, G., North, M.L., Stephan, F. (1982)
Effect of diabetic control on the level of circulating thyroid hormones.
Diabetologia 22, 486-488

79.) Schmitz, O., Lauerberg, P., Wecke, J. (1980)
Circulating jodthyronines in juvenile diabetic out-patients.
Diabete Metab. 6, 51-53

80.) Schnek, A.G., Schroeder, W.A. (1961)
The relation between the minor components of whole normal adult hemoglobin as isolated by chromatography and starch block electrophoresis.
J. Am. Chem. Soc. 83, 1472-1478

81.) Schroeter, W., Jentsch, E., Stumpf, E., Kubel, R., Thurner-Heckmann, E., Gahr, M. (1978)
Glycosylated hemoglobins and their relation to the control of juvenile diabetes mellitus.
Helv. Paediatr. Acta 33, 535-542

82.) Service, F.J., Molnar, D.G., Rosevcar, J.W., Ackerman, E., Gatewood, L.C., Taylor, W.F. (1970)
Mean amplitude of glycemic excursions, measure of diabetic instability.
Diabetes 9, 644-653

83.) Spiro, R.G. (1975)
Search for a biochemical basis of diabetic microangiopathy.
Diabetologia 12, 1-14

84.) Stanton, K.G., Davis, R.E. (1978)
The relationship between the control of diabetes mellitus and circulating glycoseylated haemoglobin A1.
Aust. NZ. J. Med. 8, 400-404

85.) Stevens, V.J., Vlassara, H., Abatt, A., Cerami, A. (1977)
Nonenzymatic glycosylation of hemoglobin.
J. Biol. Chem. 252, 2298-3002

86.) Svendsen, P.A. (1979)
Fast glycosylation of hemoglobin.
Lancet, I, 603

87.) Svendsen, P.A., Christiansen, J.S., Søgaard, V., Welinder, B.S., Nerup, J. (1980)
Rapid changes in chromatographically determined haemoglobin Alc induced by short term changes in glucose concentration.
Diabetologia 19, 130-136

88.) Svendsen, P.A., Christiansen, J.S., Søgaard, V., Nerup, J. (1981)
Synthesis of glycosylated haemoglobin in vivo.
Diabetologia 21, 549-553

89.) Tattersall, R.B., Pyke, D.A., Ranney, H.M., Bruckheimer, S.M. (1975)
Hemoglobin components in diabetes mellitus: studies in identical twins.
N. Engl. J. Med. 293, 1171-1173

90.) Trivelli, L.A., Ranney, H.M., Lai, H.T. (1971)
Hemoglobin components in patients with diabetes mellitus.
N. Eng. J. Med. 284, 353-357

91.) Vagenakis, A.O. (1981)
Clinical situations in which low T3 and high rT3 are absorbed, 165-187
in: Hesch, R.D.: "The Low T3-Syndrome"
Academic press, London and New York

92.) Welch, S.G. (1979)
Fast glycosylation of hemoglobin
Lancet I, 728

93.) Wettre, S., Arnquist, H.J., Cederblad, G., Hermansson, G. (1983)
Increase in stable glycosylated haemoglobin after induction of poor glycaemic control.
Diabetologia 24, 148-151

7. Anhang

Korrelationstabellen, Bildteil (Abbildungen 28 - 39)
und Datenerhebungsbogen.

x	HbA1	stab.	1.Abn.	HbA1	lab.	1.Abn.	HbA1	ges.	1.Abn.
	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA
log y	r	r	r	r	r	r	r	r	r
Mage	-0,02	0,53 +	0,49 +	0,18	0,60 +	0,22 +	0,04	0,58 +	0,50 +
M-Wert	-0,23	0,64 +	0,58 +	0,02	0,49 +	0,25 +	-0,21	0,66 +	0,59 +
MBG	-0,03	0,63 +	0,64 +	0,34	0,43 +	0,29 +	0,08	0,65 +	0,65 +
MBG-S	-0,08	0,56 +	0,52 +	0,16	0,55 +	0,21 +	-0,03	0,60 +	0,53 +
Glykämiewert	-0,05	0,67 +	0,65 +	0,27	0,58 +	0,28 +	0,04	0,70 +	0,67 +
MODD	-0,13	0,43 +	0,41 +	0,10	0,39 +	0,10 +	-0,09	0,45 +	0,41 +

x	HbA1	stab.	2.Abn.	HbA1	lab.	2.Abn.	HbA1	ges.	2.Abn.
	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA
log y	r	r	r	r	r	r	r	r	r
Mage	0,09	0,57 +	0,44 +	0,09	-0,14 +	-0,02	0,10	0,56 +	0,42 +
M-Wert	-0,08	0,73 +	0,61 +	-0,03	-0,16	0,10	-0,08	0,72 +	0,60 +
MBG	0,27	0,75 +	0,71 +	0,17	-0,23	0,06	0,31	0,72 +	0,69 +
MBG-S	0,08	0,63 +	0,48 +	0,08	-0,13	0,00	0,10	0,61 +	0,46 +
Glykämiewert	0,17	0,75 +	0,68 +	0,12	-0,18	0,05	0,20	0,73 +	0,66 +
MODD	0,00	0,55 +	0,42 +	-0,12	-0,06	-0,02	-0,02	0,55 +	0,40 +

Tab. 17: Darstellung der Korrelationen zwischen den Stoffwechselparametern und den einzelnen HbA1-Anteilen.
Signifikante Korrelationen sind mit + gekennzeichnet.
Bedingungen: MODD > 0, HbA1 gesamt 2. Abn. > 0, TT3/RT3 2. Abn. > 0, TT4xRT3 2. Abn. > 0.
n: nDI=26, DI=36, DA=108; r=Korrelationskoeffizient

y	TT 4 1. Abn.			FT 4 1. Abn.			log TT3 1. Abn.			log FT3 1. Abn.		
	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA
x	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r
HbA1 stab 1.Abn.	0,12	-0,20	-0,10	0,24	0,05	0,05	0,26	-0,18	-0,05	0,28	-0,08	-0,01
HbA1 lab 1.Abn.	-0,26	-0,46 +	0,04	-0,15	-0,10	0,10	-0,30	-0,24	0,13	-0,22	-0,00	0,04
HbA1 ges 1.Abn.	0,03	-0,25 +	-0,09	0,18	0,03	0,06	0,15	-0,20	-0,03	0,20	-0,07	0,00

y	log RT 3 1. Abn.			log TT3/RT3 1. Abn.			log TT4xRT3 1. Abn.			TBG 1. Abn.		
	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA
x	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r
HbA1 stab 1.Abn.	-0,32	0,24	0,04	0,41 +	-0,08	-0,12	-0,17	-0,27	0,04	-0,01	-0,09	-0,21 +
HbA1 lab 1.Abn.	0,31	0,44 +	0,03	-0,41 +	-0,20	0,07	0,13	-0,53 +	0,01	-0,28	-0,37+	-0,12
HbA1 ges 1.Abn.	-0,22	0,28	0,04	0,27	-0,11	-0,11	-0,13	-0,33	0,04	-0,01	-0,07	-0,19

Tab. 18: Darstellung der Korrelationen zwischen HbA1-Anteilen und Schilddrüsenhormonen bei Nicht-Diabetikern auf Intensivstation nDI, bei Diabetikern auf Intensivstation (DI), bei Diabetikern auf Allgemeinstation (DA), +=$p \leq 0,05$.
Bedingungen: MODD > 0, HbA1 2. Abn. > 0, TT3/RT3 2. Abn. > 0, TT4xRT3 2. Abn. > 0.
Die Anzahl n beträgt bei nDI 26, bei DI 36 und bei DA 108.

Variable 2	TT 4 2. Abn.			FT 4 2. Abn.			log TT3 2. Abn.			log FT3 2. Abn.		
	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA
Variable 1	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r
HbA1 stab 2.Abn.	-0,05	-0,13	-0,18	-0,10	-0,22	-0,10	-0,04	-0,35 +	-0,12	-0,06	-0,41+	-0,04
HbA1 lab 2.Abn.	0,17	0,14	-0,04	0,17	0,23	-0,11	0,20	0,14	-0,10	0,20	0,25	-0,13
HbA1 ges 2.Abn.	-0,02	-0,10	-0,18	-0,07	-0,18	-0,11	-0,01	-0,33 +	-0,13	-0,02	-0,37+	-0,06

Variable 2	log RT 3 2. Abn.			log TT3/RT3 2. Abn.			log TT4xRT3 2. Abn.			TBG 2. Abn.		
	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA	nDI	DI	DA
Variable 1	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r	r
HbA1 stab 2.Abn.	0,08	-0,02	-0,15	-0,09	-0,27	0,08	-0,03	-0,15	-0,18	0,01	-0,13	-0,29 +
HbA1 lab 2.Abn.	0,07	0,10	-0,10	0,05	0,06	0,04	0,05	0,20	-0,09	0,31	-0,06	-0,04
HbA1 ges 2.Abn.	0,09	0,00	-0,16	-0,08	-0,27	0,08	-0,02	-0,12	-0,18	0,07	-0,14	-0,28 +

Tab. 19: Darstellung der Korrelationen zwischen HbA1-Anteilen und Schilddrüsenhormonen bei Nicht-Diabetikern auf Intensivstation (nDI), bei Diabetikern auf Intensivstation (DI), bei Diabetikern auf Allgemeinstation (DA), +=p ≤ 0,05. Bedingungen: MODD > 0, HbA1 2. Abn. > 0, TT3/RT3 2. Abn. > 0, TT4xRT3 2. Abn. > 0, TT4xRT3 2. Abn. > 0. Die Anzahl n beträgt bei nDI 26, bei DI 36 und bei DA 108.

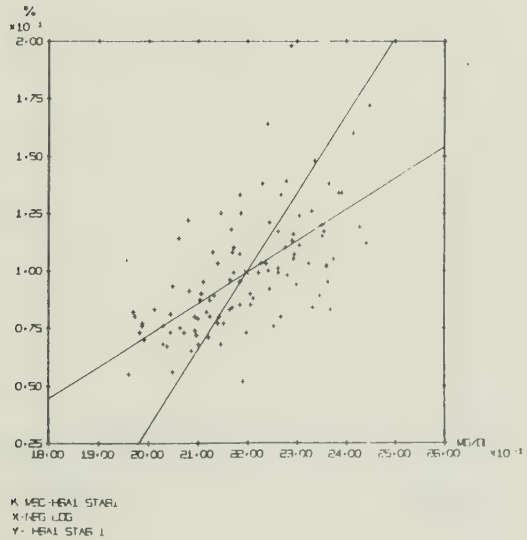


Abbildung 28: Korrelation zwischen dem Logarithmus des MBG und dem stabilen Anteil des HbA1 1. Abnahme bei Diabetikern der Allgemeinstation.

(n = 108, r = 0,64, $p \leq 0,05$)

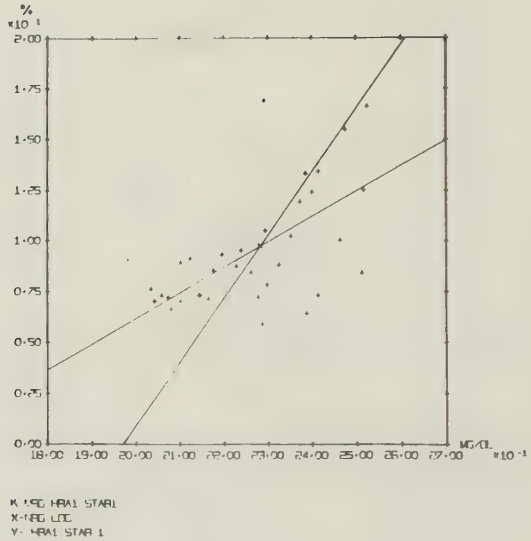


Abbildung 29: Korrelation zwischen dem Logarithmus des MBG und dem stabilen Anteil des HbA1 1. Abnahme bei Diabetikern der Intensivstation

(n = 36, r= 0,63, p $\leq$ 0,05)

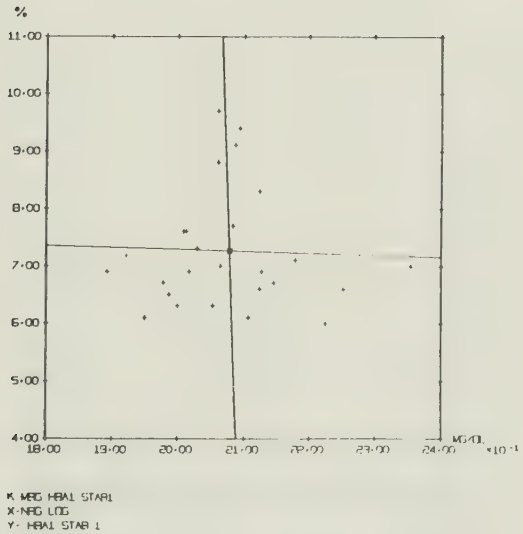


Abbildung 30: Korrelation zwischen dem Logarithmus des MBG und dem stabilen Anteil des HbA1 1. Abnahme bei Patienten ohne Diabetes auf Intensivstation

(n = 26, r = 0,03, nicht signifikant)

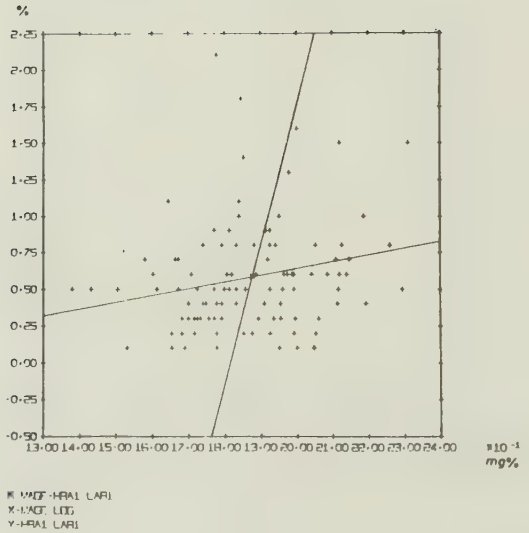


Abbildung 31: Korrelation zwischen dem Logarithmus des MAGE und dem labilen Anteil des HbA1 1. Abnahme bei Diabetikern der Allgemeinstation

(n = 108, r = 0,22, $p \leq 0,05$)

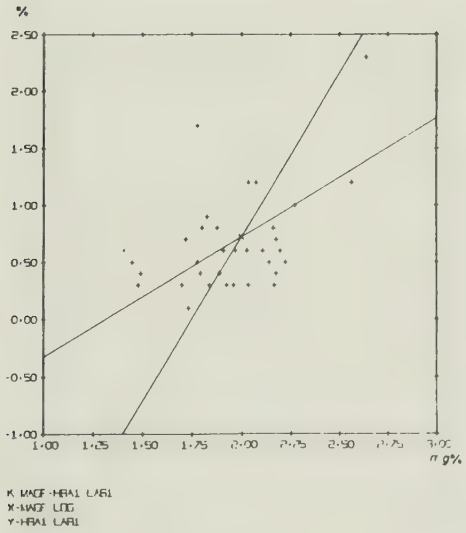


Abbildung 32: Korrelation zwischen dem Logarithmus des Mage und dem labilen Anteil des HbA1 1. Abnahme bei Diabetikern der Intensivstation

(n = 36, r = 0,60, $p \leq 0,05$)

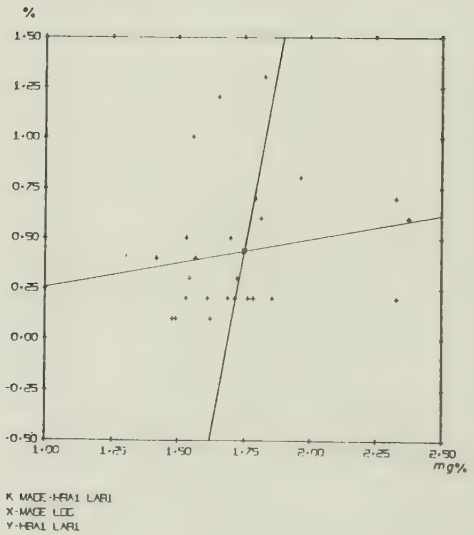


Abbildung 33: Korrelation zwischen dem Logarithmus des Mage und dem labilen Anteil des HbA1 1. Abnahme bei Patienten ohne Diabetes auf Intensivstation

(n = 26, r = 0,18, nicht signifikant)

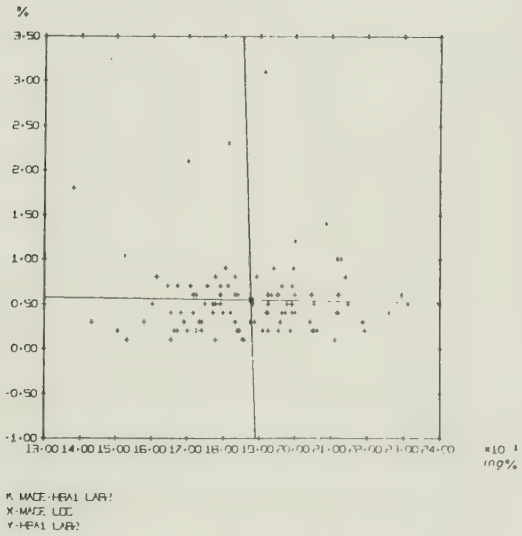


Abbildung 34: Korrelation zwischen dem Logarithmus des Mage und dem labilen Anteil des HbA1 2. Abnahme bei Diabetikern der Allgemeinstation

(n = 108, r = 0,02, nicht signifikant)

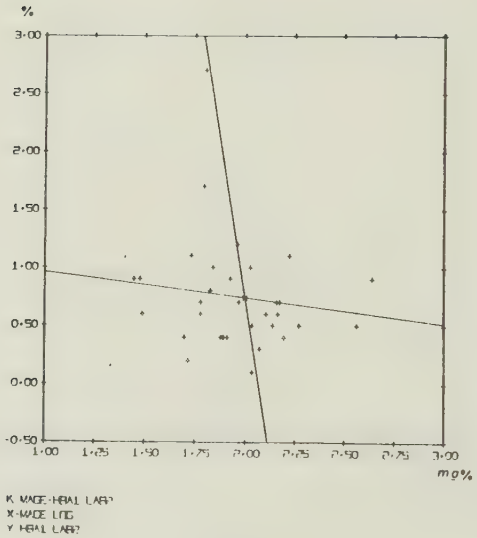


Abbildung 35: Korrelation zwischen dem Logarithmus des Mage und dem labilen Anteil des HbA1 2. Abnahme bei Diabetikern der Intensivstation

(n = 36, r = -0,14, $p \leqslant 0,05$)

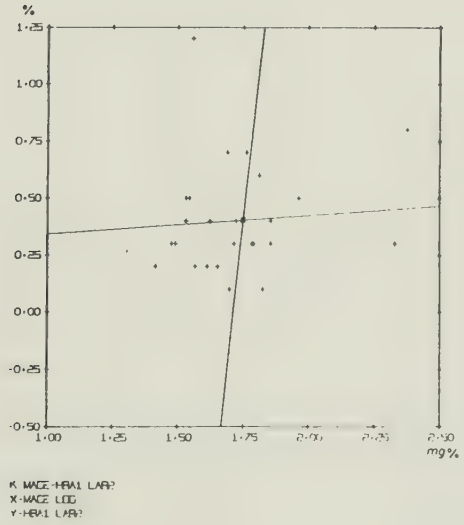


Abbildung 36: Korrelation zwischen dem Logarithmus des Mage und dem labilen Anteil des HbA1 2. Abnahme bei Patienten ohne Diabetes auf Intensivstation

(n = 26, r = 0,09, nicht signifikant)

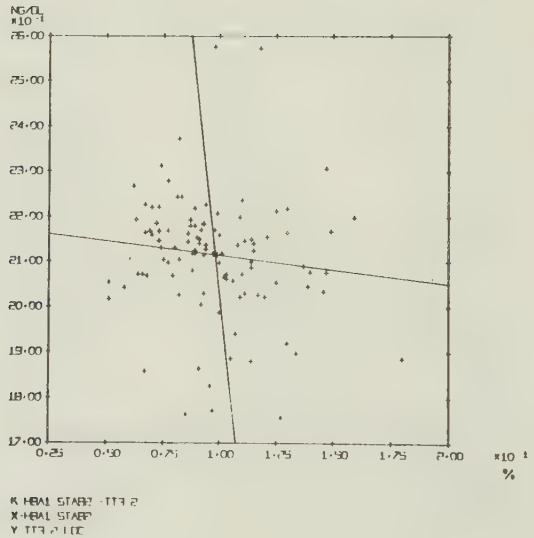


Abbildung 37: Korrelation zwischen dem labilen Anteil des HbA1 2. Abnahme und dem Logarithmus der TT3-Konzentration 2. Abnahme bei Diabetikern auf Allgemeinstation

(n = 108, r = -0,12, nicht signifikant)

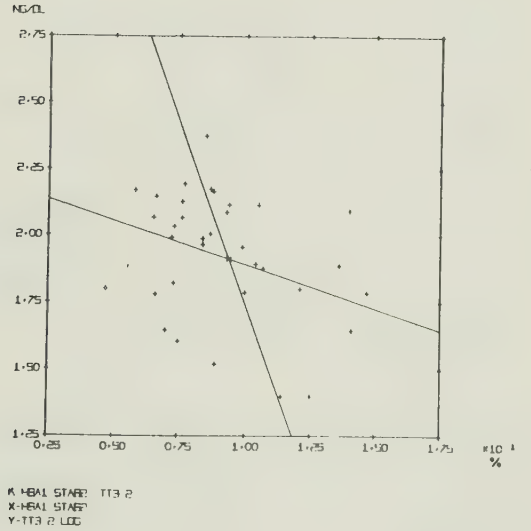


Abbildung 38: Korrelation zwischen dem stabilen Anteil des HbA1 2. Abnahme und dem Logarithmus der TT3-Konzentration 2. Abnahme bei Diabetikern auf Intensivstation

(n = 36, r = -0,35, $p \leq 0,05$)

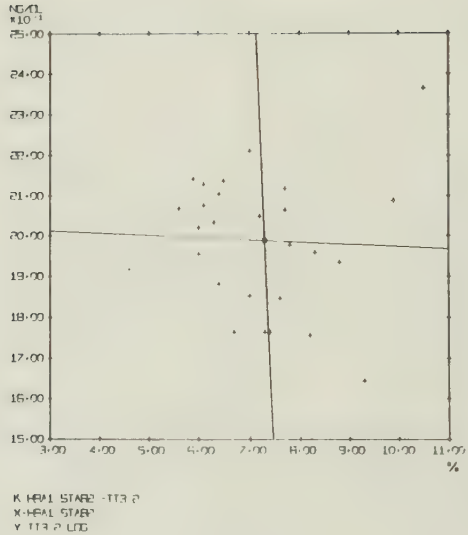


Abbildung 39: Korrelation zwischen dem stabilen Anteil des HbA1 2. Abnahme und dem Logarithmus der TT3-Konzentration 2. Abnahme bei Patienten ohne Diabetes auf Intensivstation

(n = 26, r = -0,04, nicht signifikant)

DATENERHEBUNGSBOGEN

Name: Vorname: Geb.Datum:
Aufnahmedatum:

1. Patientennummer:
2. Kartenart:
3. Geschlecht:
4. Alter:
5. Aufnahmeanlaß: 0=unbekannt, 1=einbestellt, 2=Notfall
6. Aufnahmestation: 1=Allgemeinstation, 2=Intensivstation
7. Beschwerden seit: 1-6=1-6Tage, 7=< 1Wo, 8=< 2Wo
   9=< 3Wo, 10=>3Wo.

Medikamentöse Behandlung zur Zeit der 2. Abnahme

0=nein, 1=ja Eintragung nur, wenn öfter als an 2 Tagen gegeben

8. Antibiotika: 1=Tetracycline, 2=Penicilline, 4=Sulfonamide, 8=andere
9. Antiarrythmika: (Verapamil, Phenytoin, Chinidin, Ajmalin)
10. Antihypertensiva:
11. Antirheumatika, Antiphlogistika:
12. Digitalis:
13. Nitropräparate, Coronardilatatoren:
14. Betablocker:
15. Diuretika: 1=Benzothiadiazide, 2=Furosemid, 4=K-sparende D., 8=Aldosteronantagonisten, 16=osmotische D.
16. Antikoagulantien: 1=Heparin, 2=Marcumar
17. Psychopharmaka: 1=Neuroleptika, 2=Antidepressiva, 4=Hypnotika und Sedativa
18. Katecholamine:
19. 1=Glucokortikoide, 2=Antihistaminika (H_1-Blocker)
20. 1=Paspertin, 2=Zystostatika
21. H2-Rezeptorenblocker
22. Mineralokortikoide
23. 1=Androgene, 2=Gestagene, 4=Östrogene
24. Analgetika: 1=Prostaglandinsynthesehemmer, 2=morphinartige

Diabetes mellitus (DM)

25. Erstmanifestation mit (Lebensjahre): -1=unbekannt
26. Dauer des DM in Jahren: -1=unbekannt
27. Diät: 0=unbekannt, 1=nein, 2=früher, 3=bei Aufnahme, 4=bei 2. Abn., 5=3+4
28. Diät (BE) bei Aufnahme: 0=keine Diät
29. Diät (BE) bei 2. Aufnahme: 0=keine Diät
30. Sulfonylharnstoffe: 1=nein, 2=früher, 3=bei Aufnahme 4=bei 2.Abnahme, 5=3+4

31. SH (mg/d) bei Aufnahme: 0=keine SH
32. SH (mg/d) bei 2. Abnahme: "
33. SH seit Jahren: -1=nein
34. Insulin: 1=nein, 2=früher, 3=bei Aufnahme, 4=bei 2. Abnahme, 5=3+4
35. Insulin (IE/d) bei Aufnahme: 0=kein Insulin
36. Insulin (IE/d) bei 2. Abnahme: "
37. Insulin seit Jahren: -1=nein
38. Injektionsfrequenz: 9=Perfusor

Schilddrüsentherapie

39. T4: 1=nein, 2=ja
40. T4 (ug/d): 0=nein

41. T3: 1=nein, 2=ja
42. T3 (ug/d): 0=nein

43. Patientennummer:
44. Kartenart:

Thyreostatika: bei 45-58 gilt: 0=nein, 1=früher, 2=bei Aufnahme, 3=bei 2. Abnahme, 4=2 und 3. Wenn 4, dann folgende Dosisberechnung: Dosis2 plus Dosis3 geteilt durch zwei)

45. Propylthiouracil:
46. Dosis (g/d):

47. Methylthiouracil:
48. Dosis (g/d):

49. Thiamazol:
50. Dosis (g/d):

51. Carbimazol:
52. Dosis (g/d):

53. Na-Perchlorat:
54. Dosis (g/d):

55. Lithiumsalze:
56. Dosis (mg/d):

57. Jod/Jodid: 0=nein, 1=ja, 2=Kontrastmittel vor 1. Abnahme, 3=KM zwischen den Abnahmen
58. Dosis (g/d): -1=unbekannt

59. Zustand nach Schilddrüsenoperation: 0=nein, 1=ja
60. Zustand nach Radiojodtherapie: 0=nein, 1=ja

Befund der Aufnahme: allg. 0=keine Angabe

61. Allgemeinzustand: 1=gut, 2=mittel, 3=schlecht
62. Größe in cm: -1=unbekannt
63. Gewicht in kg: "
64. Bewußtseinslage: 1=normal, 2=somnolent,
3=Koma +Reaktion,
4=Koma ohne Reaktion
65. Hautfarbe: 1= normal, 2=gerötet, 3=blaß, 4=zyanotisch,
5=ikterisch
66. Hautturgor: 1=normal, 2=exsikkiert, 3=ödematös
67. Foetor: 1=kein, 2=ex ore, 3=acet. 4=alkohol.
5=hepat., 6=urämisch
68. Atmung: 0=keine Spontanatmung, 1=normal, 2= >20/min,
3=Kußmaul, 4= < 12/min, 5=Orthopnoe, 6=Dyspnoe
69. Herzfrequenz zentral: x10, ab 5 aufrunden
70. Herzrhythmusstörungen: 0=nein, 1=ja, 2=Kammerflimmern,
Asystolie
71. Pulsdefizit: 1=nein, 2=ja
72. RR systolisch: -1=keine Angabe
73. RR diastolisch: "
74. Schock bei Aufnahme: 0=nein, 1=kardiogener S.,
2=Volumenmangelschock, 4=anaphylaktischer S.,
8=septischer S., 16=hypoglykämischer S.
75. Körpertemperatur: 30°+
76. Harnausscheidung: 0=keine Angabe-normal, 1=Oligurie,
2=Anurie, 3=Polyurie,
77. Ausgang der Behandlung: 0=überlebt, 1= < 24h, 2= < 48h,
3= < 96h, 4= < 1Wo, 5= > 1Wo.
78. Patientennummer:
79. Kartenart:

Diagnosen

1. Spalte: Art der Erkrankung 2. Spalte: 1=früher,
2=bei Aufnahme
4=PAD,
0=nein

Gehirn

80. 1=Entzündung, 2=Ischämie, 4=Capsula interna-Blutung
81. 1=subdurale Blutung, 2=subarachnoidale Blutung,
4=Querschnitt
82. 1=Tu o. Metast., 2=Krampfleiden, 4=Hirnödem, 8=
83. 1=Myasthenie, 2=Guillain-Barré-Syndrom, 4=

Herz

84. 1=Cardiomyopathie o. Entzdg., 2=Infarkt, 4=Vitium
85. 1=KHK, 2=Rechtsinsuffizienz
86. 1=Linksinsuffienz, 2=Globalinsuffienz,
4=Rhythmusstörung
87. 1=

Lunge

88. 1=Pneumonie, 2=Infarkt, 4=Pleuritis, 8=Sarkoidose
89. 1=Bronchitis, 2=resp. Partialinsuff., 4=resp. Globalinsuffizienz
90. 1=Tu o. Metast., 2=Embolie, 4=Fibrose
91. 1=Lungenödem, 2=Asthma

Leber

92. 1=Tu o. Metast., 2=Cholestase
93. 1=Cholelithiasis, 2=Fettleber
94. 1=chron. Hepatitis, 2=akute Hep., 4=Zirrhose
95. 1=Leberinsuffizienz, 2=Leberkoma

Pankreas

96. 1=akute Pankreatitis, 2=chron. Pankreatitis, 4=exokrine Insuffizienz
97. 1=Tu, 2=Hämochromatose
98. 1=

GIT

99. 1=Ulcus, 2=GIT-Blutung, 4=Mesenterialinfarkt
100. 1=Colitis ulcerosa, 2=M. Crohn, 4=Tu, 8=Ösophagitis, Gastritis

Niere

101. 1=Pyelonephritis, 2=Glomerulonephritis
102. 1=ANV, 2=Tu o. Metast., 4=nephrotisches Syndrom
103. 1=CNV comp. (3/100), 2=CNV decomp. (10/300)
104. 1=Nephrolithiasis, 2=Dialyse, 4=Nierenaplasie

Kreislauf und Gefäße

105. 1=Entzdg., 2=Atherosklerose, 4=Thrombose
106. 1=RR ↑ (160/95), 2=RR ↓ (100/70), 4=AVK
107. 1=hämorrhagische Diathese, 2=Cerebralsklerose, 4=rheumatischer Formenkreis

Neoplasien

108. 1=akute Leuk., 2=Ca o. Adenom, 4=M.Hodgkin
109. 1=chron. Leuk., 2=Nhl, 4=Sarkom, 8=Plasmocytom
110. 1=Anämie ♀ < 12g/dl, ♂ < 14g/dl, 2=Polyglobulie ♀ > 16g/dl, ♂ > 18g/dl
111. 1=Thrombopenie < 150 000 1/ul
112. Leukopenie < 4000 1/ul, 2=Leukocytose > 9000 1/ul

Haut

113. 1=Dermatosen auf diabetischer Grundlage, 2=andere Dermatosen
114. sonstige, nicht aufgeführte Diagnosen
115. Intoxikationen: 0=keine Angabe, 1=Alkohol, 2=Schlafmittel, 4=kardiotoxische Medikamente, 8=E605, 16=Nahrungsmittel, 32=andere
116. Patientennummer:
117. Kartenart:

Diabetesspezifische Symptome

118. 1=Makroangiopathie (Gangrän, Ulcera)
119. Mikroangiopathie: 1=Nephropathie, 2=Retinopathie
120. Polyneuropathie: 1=sensible, 2=motorische, 4=autonome

Endokrinium bei Aufnahme

121. Diabetes: 1=juveniler (DM I), 2=Altersdiabetes ohne Übergewicht (DM IIa), 3=A.Diab. mit Übergew. (DM IIb), 4=andere Formen, 0=kein Diabetes
122. periphere Stoffwechsellage: 1=Hypo, 2=Hyper, 3=Eu
123. Schilddrüsengröße: 1=normal, 2=Struma I°, 3=Struma II° 4=Struma III°, 5=Gradeinteilung unbekannt
124. SD-Erkrankungen: 0=keine, 1=Hyperthyreose M. Basedow, 2=Hyperthyreose-AA, 3=Hypothyreose, 4=blande Struma 5=subakute Thyreoiditis (de Quervain), 6=chron. lymphat. Thyreoiditis (Hashimoto), 7=kalter Knoten
125. NNR: 1=Conn, 2=Cushing, 4=Addison, 8=adrenogenitales Syndrom, 0=normal
126. Akromegalie, 2=
127. Hypoglykämie: 1=nein, 2=ja
128. Hyperglykämie: 1=nein, 2=ja
129. klin. Entzdg. anderer Lokalisation: 1=nein, 2=ja
130. führende klinische Diagnose in Variablennummer:
131. Ileus: 0=nein, 1=ja

Variable 132-135 nicht benutzt

136. Patientennummer:
137. Kartenart:

LABORERGEBNISSE

Diabetes mellitus

138. Blutzuckertagesprofil Tag 1 nüchtern:
139. 9.00:
140. 14.00:

141. Blutzuckertagesprofil Tag 2 nüchtern:
142. 9.00:
143. 14.00:

144. Blutzuckertagesprofil Tag 3 nüchtern:
145. 9.00:
146. 14.00:

147. Blutzuckertagesprofil Tag 4 nüchtern:
148. 9.00:
149. 14.00:

150. Blutzuckertagesprofil Tag 5 nüchtern:
151. 9.00:
152. 14.00:

153. Blutzuckertagesprofil Tag 6 nüchtern:
154. 9.00:
155. 14.00:

156. Blutzuckertagesprofil Tag 7 nüchtern:
157. 9.00:
158. 14.00:

Azeton im Urin: 0=nicht gemessen, 1=Ø, 2=+, 3=++, 4=+++

159. 1. Tag
160. 2. Tag
161. 3. Tag
162. 4. Tag
163. 5. Tag
164. 6. Tag
165. 7. Tag

166. Patientennummer:
167. Kartenart:

Urinzucker: in mg/dl, -1=nicht gemessen

168. 1. Tag
169. 2. Tag
170. 3. Tag
171. 4. Tag
172. 5. Tag
173. 6. Tag
174. 7. Tag

Eiweiß im Urin: in mg/dl, -1=nicht gemessen

175. 1. Tag
176. 2. Tag
177. 3. Tag
178. 4. Tag
179. 5. Tag
180. 6. Tag
181. 7. Tag

HbA1-Anteile in %:

182. stabil 1. Abnahme
183. labil 1. Abnahme

184. stabil 2. Abnahme
185. labil 2. Abnahme

Gesamt HbA1 in Variable 291 und 292

186. MAGE:
187. M-Wert:
188. MBG:

189. Patientennummer:
190. Kartenart:

Schilddrüsenhormonspiegel:

191. TT4 1. Abnahme in µg/dl
192. TT4 2. Abnahme

193. FT4 1. Abnahme in ng/dl
194. FT4 2. Abnahme

195. TT3 1. Abnahme in ng/dl
196. TT3 2. Abnahme

197. FT3 1. Abnahme in pg/dl
198. FT3 2. Abnahme

199. RT3 1. Abnahme in ng/dl
200. RT3 2. Abnahme

201. TBG 1. Abnahme in mg/dl
202. TBG 2. Abnahme

203. TSH 1. Abnahme in uU/ml
204. TSH 2. Abnahme

205. PBJ in ug/dl

Antikörper

206. AK gegen Schilddrüsenmikrosomen $1:2^x$, 0=keine
207. AK gegen Thyreoglobulin $1:2^x$, 0=keine
208. AK gegen Insulin $1:2^x$, 0=keine
209. AK gegen Inselzellen $1:2^x$, 0=keine

210. Patientennummer:
211. Kartenart:

allgemeine Laborwerte

212. Cholesterin 1. Abnahme in mg/dl
213. Cholesterin 2. Abnahme

214. Triglyceride 1. Abnahme in mg/dl
215. Triglyceride 2. Abnahme

216. Kreatinin 1. Abnahme in mg/dl
217. Kreatinin 2. Abnahme

218. Harnsäure 1. Abnahme in mg/dl
219. Harnsäure 2. Abnahme

220. Harnstoff 1. Abnahme in mg/dl
221. Harnstoff 2. Abnahme

222. Gesamt-EW 1. Abnahme in g/dl
223. Gesamt-EW 2. Abnahme

224. Albumin 1. Abnahme in g/dl
225. Albumin 2. Abnahme

226. Bilirubin 1. Abnahme in mg/dl
227. Bilirubin 2. Abnahme

228. Phosphor 1. Abnahme in mval/l
229. Phosphor 2. Abnahme

230. Chlor 1. Abnahme in mmol/l
231. Chlor 2. Abnahme

232. Calcium 1. Abnahme in mmol/l
233. Calcium 2. Abnahme

234. Eisen 1. Abnahme in ug/dl
235. Eisen 2. Abnahme

236. Natrium 1. Abnahme in mmol/l
237. Natrium 2. Abnahme

238. Patientennummer:
239. Kartenart:

240. Kalium 1. Abnahme in mmol/l
241. Kalium 2. Abnahme

242. GOT in IE/l
243. GPT in IE/l
244. LDH in IE/l

245. Hb in g/dl
246. Hkt in %

247. Laktat 1. Abnahme in mmol/l
248. Laktat 2. Abnahme

Elektrophorese

249. Albumin in %
250. Alpha-1-Globulin in %
251. Alpha-2-Globulin in %
252. Beta-Globulin in %
253. Gamma-Globulin in %

Säurebasenstatus

254. pH 1. Abnahme
255. pH 2. Abnahme

256. pCO 2 1. Abnahme in mmHg
257. pCO 2 2. Abnahme

258. pO 2 1. Abnahme in mmHg
259. pO 2 2. Abnahme

260. Standardbikarbonat 1. Abnahme in mmol/l
261. Standardbikarbonat 2. Abnahme

262. O 2-Sättigung 1. Abnahme in %
263. O 2-Sättigung 2. Abnahme

264. Anionendefizit 1. Abnahme
265. Anionendefizit 2. Abnahme

266. Patientennummer:
267. Kartenart:

268. Osmolarität 1. Abnahme in mOsm/l
269. Osmolarität 2. Abnahme

Befund nach 7 Tagen allg.: 0=keine Angabe

270. Allgemeinzustand: 1=gut, 2=mittel, 3=schlecht
271. Bewußtseinslage: 1=normal, 2=somnolent,
3=Koma+Reaktion
4=Koma ohne Reaktion
272. Hautfarbe: 1=normal, 2=gerötet, 3=blaß, 4=zyanotisch,
5=ikterisch
273. Hautturgor: 1=normal, 2=exsikkiert, 3=ödematös
274. Foetor: 1=kein, 2=ex ore, 3=acet., 4=alkohol.,
5=hepat., 6=urämisch
275. Atmung: 0=keine Spontanatmung, 1=normal, 2= >20/min,
3=Kußmaul, 4= < 12/min
276. Herzfrequenz zentral: x10
277. Pulsdefizit: 1=nein, 2=ja
278. RR systolisch: x 10
279. RR diastolisch: x 10
280. Körpertemperatur 30°+ :
281. Harnausscheidung: 0=keine Angabe, normal, 1=Oligurie,
2=Anurie, 3=Polyurie,
282. Gewicht (kg):

Errechnete Werte

283. Quotient TT3/RT3 1. Abnahme
284. Quotient TT3/RT3 2. Abnahme

285. Produkt TT4 x RT3 1. Abnahme
286. Produkt TT4 x RT3 2. Abnahme

287. MBGS (Standardabweichung von MBG)
288. Glykämiewert
289. MODD
290. MODDS (Standardabweichung von MODD)
291. Gesamt-HbA1 (Var.182+Var.183) 1. Abnahme
292. Gesamt-HbA1 (Var.184+Var.185) 2. Abnahme

293. relatives Gewicht nach Broca:

Mein Dank gilt Herrn Privatdozent Dr. D. Luft für die Überlassung des Themas und für die Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. R.-M. Schmülling danke ich für die Überlassung der Computerprogramme.

Für die gute Zusammenarbeit bei der praktischen Durchführung der Arbeit bedanke ich mich bei den Schwestern und Pflegern der Med. Univ. Klinik Tübingen, bei den Medizinisch-technischen Assistentinnen des Labors und bei den Mitarbeitern der Datenverarbeitung.

In besonderer Weise danke ich Frau Bicheler und Frau Dürnay vom Fotolabor für ihre freundliche Unterstützung.

Lebenslauf

Am 3. August 1955 wurde ich, Wolfgang Grimminger, als Sohn des kaufmännischen Angestellten Emil Grimminger und dessen Ehefrau Julie Grimminger, geborene Wamsler, in Schwäbisch Gmünd geboren.

1962 - 1966	Besuch der Grundschule Schwäbisch Gmünd
1966 - 1971	Besuch der Realschule Schwäbisch Gmünd
1971 - 1974	Technisches Gymnasium Schwäbisch Gmünd
30. 5. 1974	Fachgebundene Hochschulreife
01. 07. 1974 - 30. 09. 1975	Ableisten des Wehrdienstes
17. 02. 1977	Allgemeine Hochschulreife durch Ergänzungsprüfung in einer zweiten Fremdsprache
01. 04. 1977 - 31. 03. 1980	Krankenpflegeschule Schorndorf mit Berufsabschluß
Oktober 1980	Beginn des Studiums im Fach Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
1985 - 1986	Praktisches Jahr im Diakonissenkrankenhaus Stuttgart und im Bürgerhospital Stuttgart
14. 11. 1986	Ärztliche Prüfung
01. 12. 1986	Approbation als Arzt